GERINNUNGSSTÖRUNGEN ALS NEBENWIRKUNG DER HORMONELLEN WACHSTUMSBREMSUNG

Jürgen Magsaam

Diss. Frankfurt am Main
1984

Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde der Johann Wolfgang
Goethe - Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Hämatologie und Onkologie
(Leiter: Professor Dr. B. Kornhuber)

GERINNUNGSSTÖRUNGEN ALS NEBENWIRKUNG DER HORMONELLEN WACHSTUMSBREMSUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin des Fachbereichs
Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von
Jürgen Magsaam
aus Groß-Umstadt

Frankfurt/Main 1984

Dekan:	Professor Dr. H.J. Müller
Referent:	Professor Dr. B. Kornhuber
Korreferent:	Professor Dr. K. Breddin

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. Einleitung..... 1

II. Der konstitutionelle Hochwuchs und seine Behandlung..... 2

1. Die Körpergröße als gesellschaftliches Phänomen..... 2
2. Definition und Ursachen des Hochwuchses..... 2
3. Wachstum und Wachstumsprognose..... 4
4. Indikation zur hormonellen Wachstumsbremsung..... 6
5. Durchführung, Wirkungsweise und Erfolg der Therapie..... 10
6. Nebenwirkungen und potentielle Spätfolgen..... 14

III. Methodik..... 17

1. Aggregationsmessung im PAT III..... 17
2. C_1 - Inaktivator, Antithrombin III, Antichymotrypsin, α_1 - Antitrypsin..... 20
3. Heparin - Cofaktor..... 27
4. Faktor VIII - assoziiertes Antigen..... 30
5. Fibrinogen..... 35

IV. Ergebnisse..... 38

1. Patienten und Versuchsanordnung..... 38
2. Statistische Bearbeitung..... 40
3. PAT III..... 40
4. α_1 - Antitrypsin..... 53
5. Antichymotrypsin..... 54
6. C_1 - Inaktivator..... 54
7. Antithrombin III..... 55
8. Heparin - Cofaktor..... 56
9. Faktor VII - assoziiertes Antigen..... 57
10. Fibrinogen..... 58

Seite

V. Diskussion..... 63

1. Resultate..... 63
2. Der Zusammenhang von hormoneller Kontrazeption und Thrombosegeschehen..... 64
3. Pathogenese des Thrombosegeschehens..... 65
3.1 Veränderungen der Gefäßwand..... 66
3.2 Strömungsverlangsamung..... 66
3.3 Erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes..... 66
4. Veränderungen des Gerinnungssystems durch östrogenhaltige Präparate..... 67
4.1 Intrinsic - System der Gerinnung..... 67
4.2 Extrinsic - System der Gerinnung..... 67
4.3 Veränderungen einzelner Faktoren..... 68
4.4 Thrombozyten..... 69
5. Fibrinolyse..... 70
5.1 Fibrinolytische Aktivität..... 70
6. Aktivierungswege des fibrinolytischen Systems..... 72
7. Proteinase - Inhibitoren und ihre Beeinflussung durch Ovulationshemmer..... 73
7.1 C_1 - Inaktivator..... 73
7.2 Antithrombin III / Heparin - Cofaktor..... 73
7.3 α_1 - Antitrypsin..... 76
8. Thromboembolierisiko..... 77

VI. Zusammenfassung..... 81

VII. Literaturverzeichnis..... 84

ABKÜRZUNGEN:

Achy : Antichymotrypsin

α_1 - At : α_1 - Antitrypsin

AT III : Antithrombin III

BP : Bayley - Pinneau

C_1 - INA : C_1 - Inaktivator

F VIII RAg : Faktor VIII - assiziiertes Antigen

PAT III : Plättchenaggregationstest III

PG : Pyle - Greulich

T : Tanner

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0002

I. Einleitung

Die Hormontherapie des konstitutionellen Hochwuchses wird an pädiatrischen Zentren dann durchgeführt, wenn bei den betroffenen Jugendlichen schwerwiegende psychische Schäden zu befürchten sind. Diese Therapie erfordert die Anwendung hoher Dosen von Östrogenen bzw. Testosteron, um das Wachstum abzubremsen.

Um die Nebenwirkungen einer solchen Therapie erfassen zu können, legte man zunächst diejenigen Erkenntnisse als Forschungsanleitung zugrunde, die im Zusammenhang der Ovulationshemmermedikation gewonnen worden waren.

Ovulationshemmer greifen in die Gerinnungsabläufe ein. So wurde über eine gegenüber Normalpersonen erhöhte Frequenz an tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, an cerebraler Ischämie und Herzinfarkt berichtet. Die Untersuchung verschiedener Parameter des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems ergab Veränderungen, die eine Übergerinnbarkeit des Blutes implizieren, welche zur Entstehung thromboembolischer Komplikationen beitragen kann.

Diese Ergebnisse sind nicht im Analogieschluß auf die Gruppe der Jugendlichen übertragbar, die wegen Hochwuchses mit Östrogenen behandelt werden, denn das Thromboembolierisiko ist stark altersabhängig. Andererseits erhalten diese Jugendlichen Hormondosen, die weit über denjenigen der Kontrazeptiva liegen. Da bisher nur wenige Ergebnisse über Gerinnungsveränderungen bei Jugendlichen im Verlauf einer Hochwuchstherapie vorliegen, lautet denn auch die Fragestellung unserer Untersuchung: Welche Veränderungen in der Regulation von Hämostase und Fibrinolyse treten im Rahmen einer Hochwuchstherapie ein? Ist bei diesen Jugendlichen eine Tendenz zur Hyperkoagulabilität auszumachen, die thromboembolische Komplikationen begünstigen kann?

II. Der konstitutionelle Hochwuchs und seine Behandlung

1. Die Körpergröße als gesellschaftliches Phänomen

Während im Verlauf der letzten 100 Jahre in den hochindustrialisierten Ländern eine Zunahme der durchschnittlichen Erwachsenengröße um 10 cm zu beobachten ist (Gidion, 1975), geht dieser biometrische Wert in den Zonen zurück, wo die Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln nicht mit der Bevölkerungsentwicklung Schritt hält. Es ergibt sich aus dieser Beobachtung, daß die Körpergröße des Menschen ein ebenso biologisches wie gesellschaftliches Phänomen ist. Ferner läßt sich der Schluß ziehen, daß die statistische Häufigkeit (die Darstellung der Körpergröße ergibt eine Gaußsche Normalverteilung) nicht mit der Norm gleichzusetzen ist, sondern daß vielmehr der Durchschnittswert als Ausdruck kollektiver Normativität zu gelten hat, kraft deren sich der Mensch selbst verändert (Canguilhem, 1974).

2. Definition und Ursachen des Hochwuchses

Eine Körpergröße, die jenseits der 97er Perzentile liegt bzw. um mehr als zwei Standardabweichungen den Durchschnittswert der jeweiligen Altersgruppe übersteigt, wird als Hochwuchs klassifiziert (Zachmann & Prader, 1976). Von Riesenwuchs wird gesprochen, wenn die Körpergröße den Mittelwert um mehr als drei Standardabweichungen übertrifft.

Dem Hochwuchs können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. So wird einerseits der Bereich des familiären bzw. konstitutionellen Hochwuchses abgegrenzt. Bei sonst normaler, d. h. durchschnittlicher Entwicklung des Kindes liegt in diesen Fällen eine durch Selektion entstandene Normvariante vor, indem sich überdurchschnittlich große Menschen über Generationen fortpflanzen. Der Begriff der Konstitution verweist in diesem Zu-

sammenhang auf die genetischen wie peristatischen Faktoren. Die Häufigkeit dieser nicht als pathologisch zu klassifizierenden Variante wird mit 25 ‰ angegeben (v. Puttkamer et al., 1977).

Vier Bereiche von Faktoren, die den Prozeß des Wachstums determinieren, lassen sich abgrenzen. Neben der genetischen Information, den Stoffwechselprozessen, handelt es sich um die hormonelle Regulation (an dieser Stelle sei nur auf das Wachstumshormon bzw. die Schilddrüsenhormone verwiesen) und die zentrale zeitliche Steuerung des Prozesses. Pathologische Merkmale auf jeder der genannten Ebenen können zur Ausprägung eines Hochwuchses führen. Deshalb sind vom konstitutionellen Hochwuchs differentialdiagnostisch abzugrenzen:

Das Marfan - Syndrom, die Neurofibromatose v. Recklinghausen, bestimmte primäre und sekundäre Formen des männlichen und weiblichen Hypogonadismus, die einen eunuchoiden Hochwuchs zur Folge haben (Crawford, 1973). Die dyscerebrale Form des neuro-hormonalen Hochwuchses entwickelt sich auf dem Boden von Hirnerkrankungen (z. B. beim Hydrocephalus).

Eine Thyreotoxikose sowie ein latenter Diabetes mellitus können ebenfalls ein excessives Wachstum nach sich ziehen (Gidion, 1975). Auch die Homocystinurie (Lauritzen, 1974) und das eosinophile Adenom des Hypophysenvorderlappens - vor der Pubertät eine Rarität - können die Ursache eines Hochwuchses sein.

Dagegen führt die Pubertas praecox zwar zu einer Wachstumsbeschleunigung um die Mitte des ersten Lebensjahrzehnts, aufgrund der Wirkung der Geschlechtshormone kommt es aber auch zum frühzeitigen Epiphysenfugenschluß und damit letztlich zu einem Minderwuchs. Unter dem Aspekt der hormonellen Wachstumsbremsung mit Östrogen/Testosteron erscheinen die hormoninduzierten Effekte bei der Pubertas praecox als "Experiment der Natur".

3. Wachstum und Wachstumsprognose

Während das Längenwachstum zwischen dem 4. und 11. Lebensjahr kontinuierlich verläuft, kommt es in der puberalen Phase zu einem Wachstumsschub. Dieser setzt bei Mädchen vor der Menarche ein, also zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr. Dabei stimulieren die Östrogene die adrenale Aktivität über eine relative Hemmung der 3 ß - Hydroxysteroid-Dehydrogenase (Sobrinho et al., 1971). Wahrscheinlich erzeugen dann NNR - Androgene den puberalen Wachstumsschub bei beiden Geschlechtern. Jungen treten später, d. h. zwischen dem 12. und 15. Jahr in die puberale Phase ein. Vor deren Beginn sind bei beiden Geschlechtern ca. 88 % der Endgröße erreicht. Östrogene und Androgene führen die Skelettreifung herbei. Ihrer koordinierten Wirkung (Hellinga, 1966) ist auch der Schluß der Epiphysenfugen und damit das Sistieren des Wachstums zuzuschreiben.

Die Voraussetzung für eine Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses stellt eine korrekte Wachstumsprognose dar.

Neben der exakten Bestimmung der aktuellen Größe ist hierfür die Ermittlung des Knochenalters notwendig (Kemperdick, 1981). Für den Reifegrad des Organismus gilt das Knochenalter als wichtigster Indikator. Sowohl der Wachstums- wie auch der Pubertätsverlauf zeigen eine engere Korrelation mit dem Knochenalter als mit dem chronologischen Alter. Die für die Klinik wichtigsten Verfahren zur Bestimmung des Knochenalters sind die Greulich - Pyle - Inspektionsmethode und die Methode nach Tanner (RUS - Score). Bei dieser werden die Karpalknochen von der Beurteilung ausgeschlossen, um die durch eine mögliche "dissoziierte" Skelettentwicklung aufgeworfenen Interpretationsprobleme zu umgehen und so die Exaktheit der Bestimmung zu erhöhen (Tanner et al., 1975). Nach Kemperdick (1981) sind beide Methoden nach einer Korrektur für westdeutsche Kinder gleichermaßen zur Bestimmung des Knochenalters - auch konstitutionell hochwüchsiger Kinder, deren Wachstum gleichartig dem Normalwüchsiger, jedoch auf anderem Niveau verlaufe - geeignet.

Stöver und Kollmann (1982) hingegen betonen die Problematik der Bestimmungsmethoden, fällt doch nach Tanner das Skelettalter normal großer Kinder höher aus als nach Greulich - Pyle. Bei einem Kollektiv hochwüchsiger Mädchen lag das nach Tanner bestimmte Skelettalter um 0,62 Jahre höher als nach der Greulich - Pyle - Inspektionsmethode (Stöver, 1979).
Diese Kritik berührt denn auch die Bestimmungsverfahren der prospektiven Endgröße, die, an einem Kollektiv Normalwüchsiger gewonnen, auf Hochwüchsige appliziert werden (Stöver und Kollmann, 1982).
Im Atlas von Greulich - Pyle geben die Tabellen von Bayley und Pinneau darüber Aufschluß, wieviel Prozent der voraussichtlichen Endgröße eines Kindes erreicht sind. Diese Tabellen basieren auf den Angaben zu einer Population von N = 103. Die Wachstumsprognose für Mädchen, deren Körpergröße jenseits der 97. Perzentile angesiedelt ist, beruht somit auf den Werten von lediglich 3 Kindern (Schoen et al., 1973).
Reeser et al. (1979) vermerken bei dem Verfahren nach Bayley und Pinneau eine Tendenz, zu hohe Endgrößenvoraussagen zu treffen. Daraus folgt, daß die auf der Grundlage dieses Berechnungssystems ermittelten Therapieerfolge im Vergleich zu denen nach Tanner berechneten günstiger ausfallen müssen (Stöver und Kollmann, 1982).

Tanner und Mitarbeiter (1975) suchten die Prognosegenauigkeit zu erhöhen, indem sie das Skelettalter in quantitativer Form in die Voraussagegleichung einführten und zusätzlich die Menarche und die mittlere Elterngröße berücksichtigten. Hiermit sollte auch der Anwendung des Verfahrens bei konstitutionell hochwüchsigen Kindern Rechnung getragen werden.

Die Überlegenheit dieses Berechnungssystems ist jedoch nicht unumstritten (Blunck, 1975). Während einerseits auf eine geringere mittlere Abweichung zwischen der Wachstumsprognose und der tatsächlichen Endgröße bei unbehandelten Kontrollgruppen verwiesen wird, rücken John & Schellong (1980) die Streubreiten der Differenzen in den Vordergrund der Dis-

kussion. Unter diesem Gesichtspunkt lasse sich, so die Autoren, keine Überlegenheit des Verfahrens nach Tanner feststellen.

Sowohl für die Indikationsstellung zur Hochwuchsbehandlung als auch für die Beurteilung des Therapieerfolges ist die Genauigkeit der Wachstumsprognose essentiell. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß die zu erreichende Endlänge in 95 % aller Fälle mit der doppelten Standardabweichung um den Mittelwert streut (Butenandt, 1978). Bei der Berechnung der prospektiven Endgröße liegt die Standardabweichung zwischen 2,5 % (Bayley - Pinneau) und 1,8 - 1,4 % (Tanner), die individuellen Schwankungen sind also beträchtlich. Angaben über Therapieerfolge, die lediglich auf dem Vergleich der tatsächlichen Endlänge und der Wachstumsprognose beruhen, sind deshalb auch angezweifelt worden (Prader & Zachmann, 1978). Allerdings konnte aufgrund eines Vergleichs der Wachstumsdaten mit denjenigen unbehandelter Kontrollgruppen die Wirksamkeit der Hochwuchstherapie nachgewiesen werden (Schoen et al., 1973; John & Schellong, 1980). Die Ungenauigkeit, mit der die Wachstumsprognose bei hochwüchsigen Kindern behaftet ist, wird, so läßt sich resümieren, die Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zur Hormonbehandlung des konstitutionellen Hochwuchses gerechtfertigt erscheinen lassen (Endokrinologie - Informationen, 1982). Nach Stöver und Kollmann (1982) sind eine frühzeitige Beratung und die Wiederholung der prospektiven Endgrößenbestimmung notwendig, um die Präzision der Voraussage zu erhöhen.

4. Indikation zur hormonellen Wachstumsbremsung

Da es sich beim konstitutionellen Hochwuchs um eine Normvariante, nicht aber um ein pathologisches Geschehen handelt, wird die Indikation zur Behandlung bei sehr unterschiedlichen prospektiven Endgrößen gestellt. Die Zürcher Gruppe setzt die Grenze für Mädchen bei 175 cm fest, während in Hamburg eine

Behandlung erst bei einer voraussichtlichen Endgröße von 185 cm begonnen wird (v. Puttkamer et al., 1977). Am Frankfurter Zentrum der Kinderheilkunde wird die hormonelle Wachstumsbremsung diskutiert, wenn bei Mädchen die prospektive Endgröße 180 cm deutlich übersteigt, bzw. bei Jungen über 195 cm liegt.

Die medizinische Intervention bezieht sich in dieser Feststellung der Grenze auf ein "Körperbild", das als gesellschaftlich vermitteltes zu begreifen ist. Nun herrscht gerade in den westlichen Industriegesellschaften ein Körperbild vor, das die Größe - auch bei Frauen - positiv sanktioniert. Crawford (1973) faßt diesen Tatbestand in dem lapidaren Satz zusammen: "In our society the tall girl is admired". Die positive Sanktion ist normativ zu verstehen und so werden die Abweichungen von der Norm negativ besetzt - auch die Deviation nach oben hin. Die Grenzziehung, die die Medizin vornimmt, um per Medikament die Reduktion auf die Norm zu vollziehen, hat den Charakter einer Wertfestsetzung und insofern muß sie umstritten sein.
Die Situation hochwüchsiger Mädchen und Jungen ist durch folgende Problemkreise zu charakterisieren (Endokrinologie - Informationen, 1982):

1. Körperhaltung
Skoliosen, Kyphosen und kompensatorische Fehlhaltungen treten bei hochwüchsigen Kindern gehäuft auf.
2. Berufswahl
Bestimmte Berufe (Stewardess, Ballett) bleiben diesen Kindern verschlossen.
3. Ökonomische Probleme
Die Anschaffungskosten für Kleidung und Schuhe sind zu berücksichtigen.
4. Psychische Probleme (Kontaktschwierigkeiten)

Nach Wagner (1980) sind körperlich akzelerierte Kinder bereits im Vorschulalter erhöhten Anforderungen durch die Umwelt aus-

gesetzt. Typische Fragen Außenstehender lauten nach Auskunft der Mütter von betroffenen Kindern: Warum läuft/spricht das Kind noch nicht? Warum ist es noch nicht vernünftig? etc. Aber auch die Eltern selbst stellen an das durch seine Körpergröße älter wirkende Kind genau solche Anforderungen, wie sie an ältere Geschwister gerichtet werden. Auch in der Schule werden diesen Kindern sowohl überdurchschnittliche Leistungen wie auch besonders "vernünftiges" Verhalten abverlangt. Schneemann et al. (1981) attestieren denn auch den von ihnen untersuchten, hochwüchsigen Mädchen eine überdurchschnittliche geistige Reife und Leistungsfähigkeit. Allerdings heben die Autoren auch den Aspekt einer möglichen Überforderung hervor. Die Situation verschärft sich für diese Kinder während der Pubertät. Es kommt zu massiven Hänseleien, ja sogar regelrechte Beschimpfungen von Seiten der Klassenkameraden treten auf (Schneemann et al., 1981).
Die Erfahrung der Auffälligkeit aufgrund der eigenen Körpergröße, der Stigmatisierung durch die Umwelt, lassen das Gefühl der eigenen Minderwertigkeit in dieser besonderen Entwicklungsphase entstehen. Introvertiertes Verhalten und eine geringe Kontaktbereitschaft werden gefördert (Wagner, 1980). Schneemann et al. (1981) wiesen bei 7 von 20 Mädchen mit konstitutionellem Hochwuchs neurotische Symptome und eine introvertierte Verarbeitung des Konflikts nach. 6 von 12 Mädchen, die unter den Verhöhnungen ihrer Alterskameraden zu leiden hatten, entwickelten eine kompensatorische Brustkyphose, die orthopädisch behandelt werden mußte. Besondere Schwierigkeiten für Mädchen ergeben sich während der Pubertät aus der spezifischen Geschlechterrolle. Beim Anknüpfen von Freundschaften stellt die Körpergröße einen nicht unbedeutenden Faktor dar, weil "Männer aus Tradition, aus soziologischen oder psychologischen Gründen Frauen bevorzugen, die kleiner sind als sie selber. Dementsprechend sind Endgrößen über 178 cm unerwünscht" (Lauritzen, 1974).

Resümierend läßt sich feststellen, daß ein excessiver Hochwuchs besonders für Mädchen ab der Pubertät eine schwerwiegende Belastung darstellen kann. Dieser Aspekt ist neben den wachstum-

spezifischen Daten für die Indikationsstellung zur Hochwuchsbehandlung entscheidend. Ein fortgeschrittenes Längenwachstum, eine prospektive Endgröße, die deutlich über dem festgesetzten Grenzwert liegt (Gidion, 1975), ein erheblicher Wachstumsspurt und der ausdrückliche Wunsch des Patienten bzw. der Eltern nach einer Behandlung müssen vorliegen. Ergeben die ausführlichen Vorgespräche, die eine umfassende Aufklärung über die Nebenwirkungen und die potentiellen Spätfolgen der hochdosierten Hormontherapie einschließen, daß schwere psychische Konflikte als Folge des Hochwuchses auftreten können oder sich bereits andeuten, so kann der behandelnde Arzt die Therapie befürworten. Die Vorstellung hochwüchsiger Kinder erfolgt - häufig bevor diese überhaupt in die kritische pubertäre Phase eingetreten sind - auf Veranlassung der Mütter, die die oben geschilderten Probleme aus eigener Erfahrung kennen und ihren Kindern ersparen möchten. Degenhardt et al. (1982) zeigen denn auch, daß es die Probleme der Mütter, nicht etwa die der Kinder sind, die den Gang zum Arzt bewirken. Kritisch wäre hier anzumerken, daß aufgrund des historischen Wandels des Körperbildes und der Geschlechterrolle - wodurch eine Veränderung der Einstellung zur Größe des jeweiligen Partners eintreten könnte oder bereits eingetreten ist - die eher zurückhaltende Position der Ärzte gegenüber einer hochdosierten Hormontherapie untermauert wird.

Vor der Einleitung der Therapie sind die oben angeführten differentialdiagnostischen Erwägungen anzustellen. Nach der klinischen Untersuchung und der Anamneseerhebung stehen dabei im Vordergrund: Die Funktionsprüfung der Hypothalamus - Hypophysen - Gonadenachse (LH/FSH - Spiegel unter LHRH Stimulation), die Erfassung der Schilddrüsenhormone (T_3, T_4 und TSH), der Sekretionsdynamik des STH nach TRH - Stimulation (Refetoff et al., 1979) und die Registrierung der PRL - Sekretion nach TRH - Stimulation. Dieser Test gilt als feiner Indikator einer hypothalamo - hypophysären Dysfunktion. Abweichungen der Basalsekretion oder im Sekretionsverlauf sind als ein Hinweis auf strukturelle Läsionen in dieser Region zu werten (Brook, 1978).

5. Durchführung, Wirkungsweise und Erfolg der Therapie

Zur Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses werden folgende Präparate eingesetzt:

A Verwendete Präparate

I Östrogene

- Aethinyl-Oestradiol	0.1 - 0.5 mg/d oral
- Konjugierte Oestrogene	5 - 10 mg/d oral
- Stilbestrol (obsolet)	3 - 4 mg/d oral
- Mestranol	0.08 - 0.5 mg/d oral
- Oestradiol-Valerat	3 x 10 mg/Monat i. m.
- Oestradiol-Monobenzoat	1 - 6 mg jeden 5. Tag
- Oestradiol-"pellets"	25 mg/Monat s. c.

II Gestagene (zusätzlich gegeben)

- Norethisteron	5 - 10 mg/d/5 - 7 Tg oral
- Norethisteron-Azetat	5 - 10 mg/d/5 - 7 Tg oral
- Meddroxyprogesteron-Azetat	10 mg/d/5 - 7 Tg oral
- Hydroxyprogesteron-Capronat	250 mg/1 x /Monat i. m.
- Progesteron	25 mg/1 x /Monat i. m.

(nach Endokrinologie - Informationen, 1982)

Am Frankfurter Zentrum der Kinderheilkunde werden konjugierte Östrogene bevorzugt. Diese beinhalten ca. 51 % Östronsulfat, 22 % Equilinsulfat, 16 % Dihydroequilinsulfat und 6,4 % 17 - Östradiolsulfat. Die tägliche Dosis beträgt in der Regel 7,5 mg (3 x 2 Tabl.). Im ersten Behandlungsmonat wird unter Umständen nur die Hälfte dieser Dosis verabreicht. Um Dauerblutungen und Hyperplasien des Endometriums zu vermeiden, werden zusätzlich in der 4. Kalenderwoche (in Frankfurt von 20. - 29. Tag) orale Gestagene verabreicht (Frankfurt: 5 mg Lynestrenol/die).

Vermehrt werden in den letzten Jahren konjugierte Östrogene verordnet, die eine bessere Verträglichkeit besitzen sollen (Göretzlehner und Rudolf, 1980). Die parenterale Applikation

von Östradiolvalerianat nach Whitelaw (Whitelaw, 1967) weist gravierende Nachteile auf, so die schmerzhafte Injektion, die Gefahr des Spritzenabszesses und die mögliche Bildung von Fremdkörpergranulomen.
Der Therapieerfolg ist einerseits abhängig von einer kontinuierlichen Verabreichung der Östrogene. Die zyklische Einnahme führt zum Phänomen des "escape growth" (Crawford, 1973). Zum anderen ist er dosisabhängig (Bierich, 1975). Optimale Ergebnisse sind nur bei Gabe von mindestens 6,5 mg konjugierten Östrogenen zu erzielen. Unter 4.5 mg steigt die Wachstumsrate bereits auf 2.5 cm im 1. Halbjahr der Behandlung gegenüber 1.1 cm bei höherer Dosierung an (von Puttkamer et al., 1977).

Die Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses erfordert unphysiologisch hohe Dosen an Östrogenen:
Die Tagesdosis von 7.5 mg (konjugierte Östrogene) liegt um den Faktor 6 höher als die Substitutionsdosis der erwachsenen Frau.
Die Wirkungsweise der Östrogene wurde zunächst damit erklärt, daß sie die Skelettreifung beschleunigten und über den vorzeitigen Schluß der Epiphysenfugen das Sistieren des Längenwachstums bewirkten. Nach v. Puttkamer et al. (1977) wird die Ossifikation im 1. Jahr der Behandlung um 91 %, im 2. um 31 % gegenüber der Norm beschleunigt. Auch Stöver und Kollmann (1982) stellten bei 46 mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen eine Beschleunigung der Skelettreifung um den Faktor 1,8 $\pm$ 0,5 innerhalb von 12 Monaten fest. Der Quotient von Wachstumsgeschwindigkeit und Skelettreifungsgeschwindigkeit, der normalerweise 1 beträgt, wird auf Werte zwischen 0,2 und 0,17 vermindert (v. Puttkamer et al., 1977). Die wachstumshemmende Wirkung kann jedoch nicht allein auf dem rasanten Fortschreiten der Skelettreifung beruhen, da das Längenwachstum auch bei noch offenen Epiphysenfugen stark vermindert wird oder aufhört. Die Ergebnisse von Almqvist et al. (1961) sowie von Wiedemann & Schwartz (1972), die zeigen konnten, daß Östrogene die bei der Akromegalie erhöhten Sulfation - factor - Spiegel zu senken vermögen, konzen-

trierten das Interesse auf die jetzt als Somatomedin bezeichneten Peptide. So wurde nachgewiesen, daß bei schnell wachsenden Mädchen die Somatomedinspiegel erhöht sind, daß ein Abfall dieser Werte nach dreimonatiger Östrogentherapie zu verzeichnen ist und daß sich parallel zur Senkung des Somatomedinspiegels im Verlauf der Therapie die Wachstumsrate vermindert. Mit der Senkung des Somatomedinspiegels, die möglicherweise auf einer Verdrängungsreaktion von STH durch Östrogene an Rezeptoren der Leberzelle mit einer konsekutiven Produktionserniedrigung beruht (Bierich, 1975), geht eine Erhöhung der STH - Ausschüttung einher. Die Deutung dieser Beobachtung im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus liegt nahe. Das Somatomedin stellt einen peripheren Servomechanismus für die Wirkung des Wachstumshormons dar. Die Erniedrigung des Somatomedinspiegels muß zur Reduktion des Wachstums auch bei noch offenen Epiphysenfugen führen.

Das Ausmaß der Längeneinsparung ist unter anderem vom Grad der Skelettreifung abhängig. Daraus darf aber nicht gefolgert werden, daß der Therapieerfolg um so größer sei, je früher die Behandlung einsetze. Schoen et al. (1973) fanden keine Unterschiede in der mittleren Längeneinsparung bei Therapiebeginn vor Erreichen des Knochenalters von 11.5 Jahren bzw. zwischen 12 und 13 Jahren. Bezogen auf den Eintritt der Menarche hingegen, ergeben sich eindeutige Differenzen im Therapieerfolg. Nach von Puttkamer et al. (1977) beträgt die mittlere Längenreduktion 8.2 cm bei Therapiebeginn vor diesem Zeitpunkt gegenüber 6.2 cm danach. Nicht selten liegt beim konstitutionellen Hochwuchs eine "spät - normale Pubertät" vor.

Als günstige Voraussetzung für die Behandlung werden genannt:

	Skelettalter
Greenblatt et al.,(1966)	12.5
Schoen et al.,(1973)	11.5 - 13
Göretzlehner & Rudolf,(1980)	12.0
John & Schellong,(1980)	12 und beginnende Pubertätszeichen (Pubarche - Thelarche)

Die Angaben über die Dauer der Behandlung schwanken zwischen 6 Monaten und 3,8 Jahren.
Die Therapie soll nach Auffassung der meisten Autoren solange durchgeführt werden, bis ein Knochenalter von 15 Jahren erreicht ist, nach Göretzlehner und Rudolf (1980) aber maximal über 1 1/2 Jahre ausgedehnt werden. Allerdings ist auch bei einem Skelettalter von 15 Jahren noch ein Wachstum von bis zu 2 cm möglich.
Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die erreichten Längenreduktion (Endokrinologie -Informationen, 1982):

Reduktion der errechneten Endhöhe hochwüchsiger Mädchen durch Oestrogen - Therapie (cm)

SA				Autor
< 11	11 - 12	12 - 13	> 13	
11.4		8.9	2.1	GREENBLATT et al. 1966
		4.0		
			2.0	PRADER & MÜRSET 1971, 1972
		4.0		
		5.8	4.2	ZACHMANN et al. 1975
		4.6		
	8.9	5.5	1.0	KUHN et al. 1977
		6.9		WILLICH et al. 1980
			4.0	WETTENHALL & ROCHE 1965
	4.9	3.4	2.1	WETTENHALL et al. 1975
		3.5		
	4.0	4.3	2.5	SCHOEN et al. 1973
	4.5	6.3	4.4	ANDERSEN et al. 1980
9.3				REESER et al. 1979
		6.1		CRAWFORD 1978
			4.5	COLLE et al. 1977
	8.3	6.8		v. PUTTKAMER et al. 1977
	7.3			BIERICH 1978
	7.6	6.2	2.7	JOHN & SCHELLONG 1980
4.6				SCHAMBACH 1981 (0.08 mg Mestr./d)
		5.2		HOEPFNER 1981

Auch für die Hochwuchsbehandlung bei Jungen bilden in den meisten Fällen psychosoziale Gründe die Indikation zur Therapie. Es wird Depot - Testosteron intramuskulär verabreicht. Der Behandlungserfolg ist ebenfalls von der Dosierung abhängig. Es müssen 1000 mg Testosteron im Monat gegeben werden (Bierich, 1979). Am Frankfurter Zentrum der Kinderheilkunde wird die Gesamtdosis auf vier Injektionen à 250 mg verteilt. Die Skelettreifung (Skelettalter / chronologisches Alter) wird unter der Testosteronmedikation stark beschleunigt. Dieser Effekt ist in den ersten 6 Behandlungsmonaten besonders ausgeprägt. Brämswig et al. (1981) fanden Werte von 2,79 (Greulich - Pyle) und 2,93 (Tanner) pro chronologischem Jahr, die dann in den folgenden Monaten auf 1,4 (GP) bzw. 1,6 (T) absanken (Therapiedauer 15,6 $\pm$ 4,9 Monate).
Die erreichbare Längenreduktion ist auch bei Jungen je nach dem Reifegrad des Skeletts unterschiedlich. Oberhalb eines Knochenalters von 15 Jahren ist ein Therapieerfolg fraglich (Brämswig et al., 1981). Bei einem frühen Behandlungsbeginn ist die Skelettreifung deutlich stärker akzeleriert und die Reduktion der Endgröße besonders ausgeprägt. Esteves und Bierich (1979) erzielten bei Patienten mit einem Knochenalter von weniger als 12 Jahren eine Reduktion von durchschnittlich 20,5 cm. Diese sank auf 8,5 cm (Knochenalter 12 - 14 Jahre) bzw. 5,3 cm bei Patienten mit einem Knochenalter über 14 Jahren. Brämswig et al. (1981) fanden eine Längenreduktion in der Gesamtgruppe von 7,2 cm (BP) bzw. 6,44 (T_{172}) cm.

6. Nebenwirkungen und potentielle Spätfolgen

Unter der Testosterontherapie kommt es zu einer Hypertrophie der Muskulatur und zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Bei vielen Patienten entsteht eine auf die Rücken- und vorderen Thoraxpartien ausgedehnte Akne. In seltenen Fällen sind Ödeme, die besonders an den unteren Extremitäten auftraten, beobachtet worden. Häufige Erektionen und Masturbationen können ausgelöst werden (Bierich, 1979). Die Suppression der Hypothalamus - Hypophysen - Gonadenachse führt zu einer Verkleinerung

der Hodengröße, die sich innerhalb von 12 - 18 Monaten nach Beendigung der Therapie normalisiert (Zachmann et al., 1976).

Auch während der Applikation von Östrogenen bei Mädchen kommt es zur beschleunigten Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, auf die die Patientinnen in den Vorgesprächen vorbereitet werden müssen. Zu Beginn der Therapie können Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes auftreten, die zu Übelkeit und Erbrechen führen. Das Körpergewicht nimmt um 4 bis 8 Kilogramm zu, möglicherweise bedingt durch extra- und intrazelluläre Wasserretention (Steendijk, 1975). Über Hypertension im Rahmen der Behandlung ist berichtet worden (Endokrinologie - Informationen, 1982).
Daneben wurde berichtet über das Auftreten von Kopfschmerzen, Striae distensae, Pigmentierungen der Mamillen und der Linea alba, Menorrhagien, Leberferment - Anstieg und oberflächlichen Thrombosen (Wettenhall et al., 1975).

Die Auwirkungen der Östrogenmedikation auf die Hypothalamus - Hypophysen - Gonadenachse bedürfen noch weiterer Abklärung. Wichtig ist die negative feed-back Wirkung auf den Gonadostaten. Hanker et al. (1979) stellten fest, daß bei 16 Mädchen im LHRH - Test unmittelbar nach Therapieende ein Anstieg des LH ausblieb. Die Sensitivität der Hypophyse normalisierte sich bei 14 Mädchen innerhalb von 4 - 8 Wochen. Den wichtigsten klinischen Parameter stellt die posttherapeutische Amenorrhoe dar, die im Mittel 7 Wochen, in einzelnen Fällen jedoch bis zu 7 Monaten andauert (Stolecke, 1977).

Ungeklärt ist die Frage, ob histologische Veränderungen am Ovar, wie sie nach der Gabe von Ovulationshemmern und dadurch bedingter unzureichender gonadotroper Stimulation auftreten, auch im Rahmen der Hochwuchstherapie entstehen können. Im Zentrum der Aufmerksamkeit steht dabei die Fibrose des kortikalen Stroma, die eine Funktionsbeeinträchtigung der Ovarien nach sich ziehen kann (Stolecke, 1977).
Auch das Problem, ob Neoplasien als Spätfolge der Hochwuchstherapie auftreten können, ist nicht geklärt. Zwar liegen Berichte

über vaginale Adenokarzinome bei Töchtern von Frauen vor, die während der Schwangerschaft Diäthylstilböstrol erhalten hatten (Steendijk, 1975). Es handelt sich hierbei aber um eine nicht-biologische Substanz mit östrogener Wirkung, die inzwischen nicht mehr verwendet wird.
Dagegen wird die Frage der Neoplasie ausgehend von den Portioveränderungen diskutiert, die durch Ovulationshemmer verursacht werden. Wenn auch kein direkter Zusammenhang zwischen der Hormongabe und der zervikalen Karzinogenese nachzuweisen ist, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß die unter exogener Hormongabe häufig entstehende Ektopie die Entwicklung eines Karzinoms befördert (Stolecke, 1977). Inwieweit diese Ergebnisse - dies gilt auch für Veränderungen des Endometriums - im Rahmen der Hormontherapie Jugendlicher von Bedeutung sind, ist nicht endgültig geklärt.

Die Kenntnisse über die Nebenwirkungen der Ovulationshemmer haben für die Abschätzung der Risiken einer hormonellen Hochwuchsbehandlung den Status eines Modells, das die Forschungspraxis anleitet. Mit seiner Hilfe können potentielle Gefahrenzonen ausgemacht und verifiziert bzw. die altersbedingten Differenzen ausgewiesen werden. Hierzu möchte die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten. Ausgehend von den Befunden, die mit einem erhöhten Thromboembolierisiko unter Ovulationshemmereinnahme in Zusammenhang gebracht werden, wird untersucht, ob entsprechende Veränderungen auch bei Patientinnen vorliegen, die wegen eines konstitutionellen Hochwuchses behandelt werden.

III. Methodik

1. Aggregationsmessung im PAT III

(Breddin et al., 1975)

Prinzip

Eine kleine Menge plättchenreiches Plasma rotiert im Strahlengang eines Photometers in einer scheibenförmigen Küvette bei 37° C. Änderungen der optischen Dichte durch Aggregatbildung (Extinktionsänderungen) werden fortlaufend mit einem Schreiber registriert. Die Aggregation wird dadurch ausgelöst, daß während der Rotation CO_2 austritt und der Plasma - pH ansteigt.

Material

- Plättchenreiches Plasma
- Photometer Eppendorf
- Kompensationsschreiber
- Universalaggregometer (Firma Braun, Melsungen AG) dieses kann an jedes gewöhnliche Eppendorf - Photometer angeschlossen werden und besteht aus

  a) der Rotationstrommel, die die Scheibenküvette aufnimmt. Diese dreht sich mit 20 UPM.

  b) der Heizung. Ein Heizwiderstand erhitzt den Aluminiumblock, in den die Rotationstrommel eingebaut ist. Die Temperatur wird bei 37,5° C gehalten. Die Temperaturkonstanz ist 15 min. nach Einschalten des Gerätes erreicht.

  c) einer Blende von 2 mm Durchmesser, die sich im Strahlengang des Photometers vor der Rotationstrommel befindet.

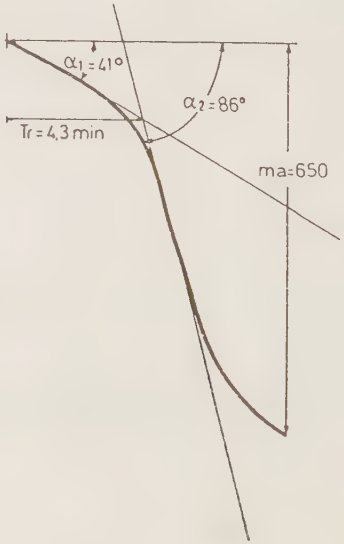
  d) Küvetten, die eine Trommel aus PVC und zwei Deckscheiben aus Acrylglas besitzen (Durchmesser 18 mm).

Ausführung

Mit einer wenn möglich großlumigen Kanüle wird unter Vermeidung von Gewebesaftbeimengungen Venenblut in einer 10 ml Kunststoffspritze aufgezogen, die 1 ml einer 3.8 % Natriumzitratlösung enthält. Nach gründlicher Durchmischung wird das Blut in ein Plastikröhrchen gegeben. Das Zitratblut wird eine Minute mit 100 G bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Der Überstand wird als plättchenreiches Plasma (PRP) in ein Plastikröhrchen pipettiert. Die Zentrifugation darf frühestens eine Stunde nach der Blutentnahme, die weiteren Arbeitsvorgänge nicht später als drei Stunden nach der Venenpunktion erfolgen.
Die Scheibenküvette wird mit 0.6 ml PRP gefüllt und in die vorgeheizte Rotationstrommel des Aggregometers gegeben. Das Photometer wird auf eine Extinktion von 0.9 eingestellt. Rotationsmotor und Kompensationsschreiber werden eingeschaltet, sodaß der Aggregationsvorgang kontinuierlich registriert werden kann.

Auswertung

Die Auswertung wird in der folgenden Abbildung demonstriert (Abb. 1).



Folgende Parameter werden erfaßt:

a) Winkel α_1, gebildet aus der Waagerechten und der Tangente zum relativ flach verlaufenden Abschnitt der Transmissionskurve - also von Start der Rotation bis zum Beginn der maximalen Aggregation. Der Winkel α_1 entspricht der primären Aggregation. Findet keine Aggregation statt, so fehlt ein Winkel α_1. Manche Kurven weisen lediglich eine primäre Aggregation auf.

b) Winkel α_2, gebildet aus der Waagerechten und der Tangente zum steilsten Kurvenabschnitt als Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit. Je größer der Winkel α_2, um so höher ist die Aggregationsgeschwindigkeit.

c) die Reaktionszeit T_r vom Beginn der Rotation bis zum Einsetzen der maximalen Aggregation. Sie wird gemessen vom Kurvenbeginn bis zum Schnittpunkt der beiden Tangenten.

d) die Maximalamplitude (MA), d. h. die Differenz von Ausgangsextinktion und minimaler Extinktion, die direkt vom Registrierpapier abgenommen werden kann.

e) der Quotient Qu, gebildet aus $\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr}$

Für Kurven, bei denen lediglich ein Winkel α_1 auftrat, wurde Tr = 10 gesetzt, da in diesen Fällen die Registrierung nach 10 min. abgebrochen wurde.

Fehlerquellen

Eine Trübung des Plasmas durch Lipämie führt zu fehlendem Aggregationsabfall, da eine zu geringe Änderung der optischen Dichte auftritt.

Fehlerhafte Blutentnahme (Gewebesaftbeimengungen) kann eine vorzeitige Aggregation im PRP bewirken.

Plättchenzahlen unter 200 000 / mm^3 haben zur Folge, daß ein zu geringes Maß an Aggregation registriert wird.

Bei Anwesenheit von mehr als 5000 Erythrozyten pro mm^3 entstehen Kurven mit flachem, nach oben offenem Bogen.

2. C_1 - Inaktivator, Antithrombin III, Antichymotrypsin, α_1 - Antitrypsin

(Mancini et al., 1965; Osther & Linnemann, 1973)

Prinzip: Radiale Immundiffusion

Auf einer Agargelschicht befindet sich eine monospezifisches Antiserum, das von immunisierten Tieren gewonnen wird. Das Antiserum richtet sich jeweils gegen die Plasmaproteine C_1 - Inaktivator, Antithrombin III, Antichymotrypsin und α_1 - Antitrypsin als Antigene. Wird Plasma durch eine vorgesehene Öffnung auf die solchermaßen präparierte Agargelschicht aufgetragen, so bildet sich durch Immundiffusion eine Präzipitatring, dessen Durchmesser der Konzentration des jeweiligen Plasmaproteins proportional ist. Die Konzentration des Antigens kann dann auf einen Standard - Meßkurve bezogen und quantitativ bestimmt werden.

Material

- M - Partigen - Immundiffusionsplatten (Firma Behring)
- Protein - Standard - Plasma (human), (Firma Behring)
- Kontroll - Plasma (Firma Behring)
- Aqua dest.
- 0.9 % NaCl - Lösung
- Pipetten
- Plastikröhrchen
- Hamilton - Pipette

- Meßgerät mit seitlicher Beleuchtung und schwarzem Untergrund
- Meßlupe mit 1/10 mm - Einteilung

Ausführung

Zunächst werden die Partigenplatten aus der Aluminiumumhüllung herausgenommen und geöffnet, damit in die Auftragsstellen eingedrungenes Kondenswasser innerhalb von mindestens 5 Minuten entweichen kann. Das Protein - Standard - Plasma und das Kontroll - Plasma werden in genau 0.5 ml Aqua dest. aufgelöst und mindestens 10 Minuten belassen.
Die tiefgefrorenen Plasmaproben müssen nach dem Auftauen sorgfältig durchmischt werden. Pro Platte können acht Patientenplasmen verarbeitet werden.

In je acht Plastikröhrchen werden 0.2 ml NaCl einpipettiert (C_1 - INA, AT III, Achy). Für die Bestimmung von α_1 - At müssen 8 Röhrchen mit 0.9 ml NaCl beschickt werden. In ein Röhrchen für das Kontroll - Plasma werden 0.2 ml NaCl pipettiert (0.9 ml bei der Bestimmung von α_1 - At).

Für das Protein - Standard - Plasma werden Verdünnungen erstellt. Das Verfahren ist für Achy, AT III und C_1 - INA identisch. 5 µl Standardplasma werden dreimal in der Hamilton - Pipette aufgezogen, zwei Portionen werden verworfen, die dritte Portion in die Öffnung 1 der Partigenplatte eingebracht (Konzentration 1 : 1). Sodann wird eine Verdünnung 1 : 2 hergestellt, indem 0.2 ml NaCl und 0.2 ml Standard - Plasma in ein Plastikröhrchen pipettiert werden. Mit ein und derselben Pipettenspitze werden dann 0.2 ml der Verdünnung 1 : 2 in ein weiteres Röhrchen eingegeben, in dem sich ebenfalls o.2 ml NaCl befinden. So ergibt sich eine Verdünnung 1 : 4.

Für die Bestimmung von α_1 - At wird eine Verdünnungsreihe 1 : 3, 1 : 6 und 1 : 12 angelegt. In das erste Röhrchen werden 0.2 ml NaCl und 0.1 ml Standard - Lösung pipettiert. Mit derselben Pipettenspitze werden dann hieraus 0.2 ml in ein zweites, mit 0.2 ml NaCl beschicktes Röhrchen gegeben (1 : 6). Aus diesem Röhrchen werden dann 0.2 ml entnommen und in ein drittes mit 0.2 ml NaCl beschicktes Röhrchen pipettiert (1 : 12). In das Röhrchen für den Kontrollwert werden 0.2 ml Kontrollplasma einpipettiert (0.1 ml für α_1 - At).
In die 8 Röhrchen, die mit je 0.2 ml NaCl (0.9 ml NaCl für α_1 - At) beschickt wurden, wird nun mit jeweils neuer Pipettenspitze 0.2 ml Patientenplasma eingegeben (0.1 ml für α_1 - At).

Sodann können die Partigenplatten beschickt werden. Dabei ist zu beachten, daß die Hamilton - Pipette zwischen den einzelnen Auftragungsvorgängen dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden muß. Die aufzutragende Lösung wird dann dreimal aufgezogen, zwei Portionen werden verworfen. Die dritte Portion wird in die Öffnung eingegeben, nachdem etwaige Flüssigkeitstropfen an der Pipettenspitze abgestreift worden sind.

In die Öffnungen 2 - 3 werden 5 µl der hergestellten Verdünnung 1 : 2 und 1 : 4 pipetttiert.
Die α_1 - Antitrypsinplatte wird mit je 5 µl der Verdünnungen 1 : 3, 1 : 6 und 1 : 12 (Öffnungen 1 - 3) beschickt.
Die vierte Öffnung wird mit 5 µl der Kontroll - Plasmaverdünnung gefüllt.
In die Öffnungen 5 - 12 werden dann jeweils 5 µl der verdünnten Patientenplasmen eingegeben.
Danach werden die Platten verschlossen und waagerecht zwei Tage bei Raumtemperatur gelagert.

Auswertung

Mittels einer Lupe werden die senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der Präzipitatringe auf einer Meßvorrichtung ausgemessen, die eine seitliche Beleuchtungsquelle und einen dunklen Untergrund besitzt. Es werden jeweils die äußeren Durchmesser der Ringe gemessen, wobei die Platte mit dem Boden nach oben auf der vorgesehenen Öffnung der Meßvorrichtung ruht.
Die Messung hat auf 0.1 mm genau zu erfolgen. Dann wird das Quadrat der Durchmesser gebildet. Die quadrierten Durchmesser der Öffnungen 1 - 3 (Standard - Plasmaverdünnungen) werden, nachdem man aus der Tabelle der Analysenwerte die Konzentration 1 : 1 des jeweiligen Plasmaproteins entnommen hat, als Funktion der Standard - Konzentrationen auf linearem Millimeterpapier aufgetragen. Auf der Abszisse registriert man die Antigenkonzentration in mg/dl, auf der Ordinate die Durchmesserquadrate in mm^2. Nachdem die Bezugskurve erstellt ist, wird die Konzentration für die Kontroll - Plasmalösung ermittelt. Dabei ist, ebenso wie im weiteren Vorgehen, zu beachten, daß Verdünnungen im Verhältnis 1 : 2 bzw. 1 : 9 hergestellt wurden. Entsprechend müssen die abgelesenen Werte für die Konzentrationen verdoppelt bzw. verzehnfacht werden (α_1 - At).
Aus der Tabelle der Sollwerte für das Kontroll - Plasma ist der Vertrauensbereich zu entnehmen, innerhalb dessen sich die ermittelte Konzentration der Kontroll - Plasmalösung bewegen muß. Ist dies der Fall, so können nach dem eben geschilderten Verfahren ddie Plasmaproteinkonzentrationen der Patientenplasmen ermittelt werden.

Fehlerquellen

Ungenügend durchmischte Plasmaproben ergeben falsche Ergebnisse.

Mangelnde Spülung der Hamilton - Pipette zwischen den einzelnen Auftragungsvorgängen führt zu Konzentrationsverschleppungen.

Luftblasen in der aufgezogenen Flüssigkeitssäule der Hamilton - Pipette führen ebenfalls zu falschen Werten.

Durch die Spitze der Hamilton - Pipette verursachte Kratzer in der Gelschicht bewirken deformierte Präzipitatringe.

Flüssigkeitstropfen an der Spitze der Hamilton - Pipette können zu Konzentrationsfehlern führen.

Ungerade Lagerung der Platten bewirkt deformierte Präzipitatringe.

Unscharfe Präzipitatringe können Meßfehler nach sich ziehen.

Chargen - Nummern der verwendeten

Kontroll - Plasmen (K) Standard - Plasmen (S)	Partigenplatten	
047006 (K) 041108 (S)	050569	α_1 - At
	053426	C_1-INA
	053306	Achy
	050569	α_1 - At
	053427	C_1-INA
	053307	Achy
047006 (K) 041108 (S)	050569	α_1 - At
	053306	Achy
	053426	C_1-INA
	050569	α_1 - At
	053306	Achy
	053426	C_1-INA

047006 (K)	050569 α_1 - At
041108 (S)	053307 Achy
	053426 C_1-INA
	050569 α_1 - At
	053307 Achy
	053426 C_1-INA
047006 (K)	050569 α_1 - At
041108 (S)	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050877 AT III
	050569 α_1 - At
	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050877 AT III
047006 (K)	050570 α_1 - At
041108 (S)	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050871 AT III
	050570 α_1 - At
	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050877 AT III
047006 (K)	050570 α_1 - At
041108 (S)	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050877 AT III
	050570 α_1 - At
	053307 Achy
	053427 C_1-INA
	050877 AT III

047006 (K)	050877	AT III
041108 (S)	050871	AT III
	050877	AT III
	050877	AT III
	050877	AT III
	050877	AT III
047007 (K)	053428	C_1-INA
041109 (S)	050570	α_1 - At
	053307	Achy
	050878	AT III
	053428	C_1-INA
	050570	α_1 - At
	053307	Achy
	050878	AT III

3. Heparin - Cofaktor

(Róka, 1977; Vinazzer, 1975; Abilgaard, 1977)

Prinzip: Bestimmung mit chronogenem Substrat

Patientenplasma wird mit einer bestimmten Menge Heparin und Thrombin im Überschuß versetzt. Die Restthrombinmenge, die nicht von dem sich bildenden Antithrombin III - Heparin - Komplex inaktiviert wird, spaltet daraufhin von dem zugefügten chromogenen Substrat den Farbstoff p - Nitroanilin ab, dessen Extinktion bei 405 nm gemessen wird. Die Extinktion wird auf einer Eichkurve in % der Aktivität abgelesen.

Schema:

$$\text{AT III} + \text{Heparin} \longrightarrow [\text{AT III} \cdot \text{Heparin}]$$

$$[\text{AT III} \cdot \text{Heparin}] + \text{Thrombin} \xrightarrow[\text{Überschuß}]{} [\text{AT III} \cdot \text{Heparin} \cdot \text{Thrombin}]$$

$$\text{Tos-Gly-Pro-Arg-pNa} + H_2O \xrightarrow{\text{Thrombin}} \begin{matrix} \text{Tos-Gly-Pro-Arg-OH} \\ + \text{Thrombin}_{\text{Rest}} \\ + \text{p-Nitroanilin} \end{matrix}$$

Material

- Citratplasma
- Kunststoffröhrchen
- Kunststoffgefäße
- Plastikpipetten
- 0.9 %ige NaCl - Aqua dest.
- Essigsäure 20 %
- Wasserbad (Temperatur 37° C)
- Mischautomat
- Eppendorf Photometer (Messung bei Wellenlänge Hg 405 nm)
- Kunststoffküvetten, 1 cm Schichtdicke

Reagenzien (Firma Boehringer, Mannheim)

1.) Pufferkonzentrat

Tris / HCL	100 m mol/l; pH 8.1
Heparin	1.75 USP - Einheiten/ml
Aprotinin	6.5 IU/ml
NaCl	150 m mol/l

2.) Thrombin 0.5 U/ml

3.) Chromzym TH (Firma Boehringer, Mannheim)
Tos-Gly-Pro-Arg-pNa AcOH 1.9 m mol/L

4.) Reagenzgemisch aus 1 und 2

Tris / HCl	97.5 m mol/l
Heparin	1.71 USP - Einheiten/ml
Aprotinin	6.5 IU/ml
Thrombin	0.012 U/ml
NaCl	146 m mol/l

Ausführung

1. Herstellung der Lösungen

Je nach der Anzahl der Bestimmungen wird ein der Tabelle zu entnehmender Volumenanteil des Pufferkonzentrates 1 mit 9 Volumenanteilen Aqua dest. versetzt. Der Inhalt der Flasche 2 (Thrombin) wird mit 3 ml Aqua dest., der Inhalt der Flasche 3 (Chromozym) mit 4 ml Aqua dest. gelöst. Dann werden die hergestellten Lösungen 1 und 2 in einem Kunststoffgefäß gemischt und über 30 Minuten stehen gelassen.

2. Probenvorbereitung

9 ml frisch entnommenes Blut werden mit 1 ml Natriumzitrat versetzt und innerhalb von 2 Stunden 10 Minuten lang bei 3000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert. Zur Vorbereitung der Proben werden je 20 µl Plasma mit der

Hamilton - Pipette in ein Kunststoffröhrchen gegeben und mit 2 ml 0.9 %iger NaCl versetzt.

3. Eichproben

Zur Erstellung einer Eichkurve muß in einem weiteren Arbeitsgang eine Verdünnungsreihe 1 : 1; 1 : 2 und 1 : 4 angesetzt werden. 20 µl Plasma, das einem Plasmapool von 80 gesunden jungen Männern entstammt, und 2 ml 0.9 %iger NaCl werden in ein Röhrchen pipettiert und gemischt (entspricht dem 100 % - Wert der Eichkurve). Aus diesem Röhrchen wird 1 ml in ein zweites pipettiert, in dem sich 1 ml 0.9 %ige NaCl befindet (entspricht dem 50 % - Wert der Eichkurve). Um eine Verdünnung 1 : 4 zu erreichen, muß wiederum 1 ml aus dem zweiten Röhrchen in ein drittes pipettiert werden, das ebenfalls 1 ml NaCl (0.9 %) enthält.

4. Bestimmungsansatz

Je 0.1 ml der verdünnten Plasmen und 2 ml des Reagenzgemisches (Lösung 4) werden auf den Boden von Kunststoffröhrchen pipettiert und gemischt. Da für jede Meßserie ein Thrombinleerwert erforderlich ist, werden 0.1 ml 0.9 %ige NaCl und 2 ml der Lösung 4 in ein Röhrchen pipettiert. Nach dem Mischen sind die Proben 5 Minuten in einem Wasserbad bei 37° C zu inkubieren. Anschließend werden dem Thrombinleerwert und allen Proben 0.2 ml der Lösung 3 (Thrombin) hinzugefügt. Es muß sofort gemischt und gleichzeitig eine Stoppuhr gestartet werden, um die Proben exakt 2 Minuten bei 37° C inkubieren zu können. Nach dieser Zeit müssen je 1 ml 20 %ige Essigsäure in die Röhrchen pipettiert und die Proben erneut durchgemischt werden. Anschließend wird der Thrombinleerwert, die Eichproben und die Patientenproben in Plastikküvetten gegeben und bei Messung gegen Luft die Extension bestimmt.

Auswertung

Zunächst wird die Eichkurve erstellt. Zu diesem Zweck werden die drei Extinktionswerte für die Eichproben (100 %, 50 %, 25 %) jeweils von der Extinktion des Thrombin - Leerwertes substrahiert. Auf Millimeterpapier wird die Extinktion gegen die Aktivität in % aufgetragen und die Eichkurve gezeichnet. Die Extinktionswerte für die Patientenplasmen werden ebenfalls von der Extinktion des Thrombin - Leerwertes abgezogen. Anschließend wird die AT III - Aktivität in % der Norm anhand der Eichkurve abgelesen.

Fehlerquellen

Bei einer Lipämie des Plasmas wird die Messung gestört. Bei hämolytischen Plasmen sowie Plasmen mit einem Bilirubingehalt von mehr als 20 mg/dl wird die Zweipunktmessung ebenso beeinträchtigt wie bei einem Hämoglobingehalt von 0.15 g/dl.

Da Thrombin an Glas absorbiert wird, darf die Lösung 2 nie unter Verwendung von Glaspipetten pipettiert werden. Ebenso sind zur Aufbewahrung des Reagenzgemisches stets Kunststoffbehälter zu benutzen.

4. Faktor VIII - assoziiertes Antigen (VIII RAg)

(Becker, o. J.; Laurell, 1966: Laurell, 1972)

Prinzip: Immunelektrophorese nach Laurell

Antigene von Humanproteinen bilden mit spezifischen Antikörpern Präzipitate, die mit Färbemethoden sichtbar gemacht werden können. Ein Agarosegel wird mit monospezifischem Faktor VIII - Antiserum vom Kaninchen versetzt, das zusammen mit dem

VIII RAg ein langgestrecktes Immunpräzipitat hervorbringt. Dessen Länge ist - bei identischen Randbedingungen - der Antigenkonzentration proportional.

Material

- Barbitalpuffer pH 8.6 Ionenstärke 0.02

  Barbital - Natrium (5.5 - Diäthylbarbitursäure - Na - Salz)
  Barbital (5.5 - Diäthylbarbitursäure)
  Aqua dest.

- Färbelösung

  Coomassie Brilliant Blue R
  Äthanol 96 %
  Eisessig
  Aqua dest.

- Entfärber

  Äthanol 96 %
  Eisessig
  Aqua dest.

- Agarose L für Gelddiffusion (Firma Behring)
- Clotimmun AHG - assoziiertes Protein (Kaninchen)
- 6 Glasplatten 10 x 6.5 cm, Schichtdicke 1 mm
- Filterpapier (Firma Schleicher & Schüll)
  6 x 6.5 cm (für Elektrophorese)
  6.5 x 10 cm (für Trockenvorgang)
- Magnetrührer
- Kristallglasschreiber
- Erlenmeierkolben
- Wasserbad mit Thermostat
- Heizplatte und Metallbehälter
- Glaspipetten

- Stanzkanülen
- Wasserstrahlpumpe
- Elektrophoresekammer (IMMUNO Electrophoresis Tank)
- Hamilton - Pipette
- Netzgerät, Wechselstromgerät
- Glasschalen
- Fön
- Peaklupe

Ausführung

Zunächst wird der Barbitalpuffer hergestellt, indem 41.2 g Barbital - Natrium und 8.0 g Barbital in einem Gefäß mit Volumenskala mit Aqua dest. auf 10 l aufgefüllt werden. Der Puffer muß mit einem Magnetrührer gut durchmischt werden, um Rückstände zu vermeiden. Sechs Glasplatten werden mit Edisonite und Wasser gesäubert und mit einem Kristallschreiber numeriert. 0.8 g Agarose werden in einem Erlenmeierkolben 100 ml Puffer zugesetzt. Der Kolben wird in einen Metallbehälter, der mit Wasser gefüllt ist, plaziert und auf einer Heizplatte so lange erhitzt, bis man eine klare Lösung erhält.
Anschließend wird die Agaroselösung in einem Wasserbad bei 56° gehalten. Auch das VIIIRAg - spezifische Antiserum wird auf diese Temperatur eingestellt. Die sechs Glasplatten werden abgetrocknet und auf einen Nivelliertisch gelegt. 0.5 ml Antiserum werden in die Agaroselösung pipettiert und gut durchmischt. Mit einer 100 ml - Pipette überschichtet man jede Platte mit 10ml der mit Antiserum versetzten Agaroselösung. Nach dem Erstarren der Agarose werden unter Vorlage einer Papierschablone mit einer Stanze in jede Platte sechs Löcher mit einem Durchmesser von 4 mm gestanzt. Zum Absaugen des Gels werden Stanzkanülen verwendet, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen sind. In jede Auftragsstelle werden mit einer Hamilton - Pipette 15 µl von 1 : 2 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Patientenplasma eingegeben.
In jeder Elektrophoresekammer wird eine Platte mit Normalserum, das mit 0.9 % NaCl verdünnt wird, beschickt, um eine

Eichkurve erstellen zu können.
Dieses Normalserum wird einem eingefrorenen Pool entnommen, der aus dem Blut von dreißig gesunden Männern gewonnen wurde. Die Konzentrationen für die einzelnen Füllungen Betragen:

1. Öffnung - 1 : 1 = 100 %
2. Öffnung - 1 : 2 = 50 %
3. Öffnung - 1 : 2 = 50 %
4. Öffnung - 1 : 4 = 25 %
5. Öffnung - 1 : 8 = 12.5 %
6. Öffnung - 1 :16 = 6.25 %

Ferner läuft auf jeder weiteren Platte eine im Verhältnis 1 : 2 verdünnte Normalserumprobe mit.

Die fertigen Gelplatten werden auf die Trägervorrichtung der Elektrophoresekammer gelegt, deren Puffertröge mit Barbitalpuffer gefüllt wurden.
An den Rändern jeder Platte werden zwei in Puffer getränkte Filterpapierstreifen (6 x 6.5 cm) angelegt, die in die Pufferlösung eintauchen. Die Platten dürfen sich nicht gegenseitig berühren.
Die elektrophoretische Auftrennung der Proben erfolgt während einer Laufzeit von 19 Stunden. Die elektrische Feldstärke soll dabei 2 - 3 Volt / cm Gelschicht betragen. Man registriert sie über ein Wechselstrommeßgerät, dessen Platinelektroden an den Plattenrändern auf das Filterpapier gedrückt werden. Diese Feldstärke wird erreicht, indem man die Spannung am Netzteil bei 180 Volt konstant hält und die Stromstärke auf 24 - 36 mA einstellt.
Nach Ablauf der Elektrophorese werden die Filterpapierstreifen entfernt und die Platten 3 bis 6 Stunden in Glasschalen mit 0.9 % NaCl gelegt, um überflüssige Proteine auszuspülen. Anschließend werden die Platten auf Filterpapier gelegt und auf die Geloberfläche wirkt 0.9 %ige NaCl pipettiert, sodaß die Öffnungen bis zum Rand gefüllt sind. Jede Platte wird sodann mit Filterpapier (6.5 x 10 cm) bedeckt, ohne daß Luftblasen entstehen. Die Trocknung wird unter dem warmen Luft-

strom eines Föns beschleunigt, bis das Filterpapier leicht abnehmbar ist. Dauer: circa 2 Stunden.

Herstellung der Färbelösung

50 g Coomassie Blue R
4.5 l Äthanol 96 %
1.0 l Eisessig
4.5 l Aqua dest.

Die Lösung ist gründlich zu durchmischen.

Mit einem Wasserstrahl wird die Geloberfläche von Papierresten befreit. Die Gelplatten werden dann in einer Schale mit Färbelösung etwa 30 Minuten eingefärbt.

Herstellung des Entfärbers

4.5 l Äthanol 96 %
1.0 l Eisessig
4.5 l Aqua dest.

Im mehrmals wiederholten Entfärbevorgang wird die nicht an gefälltes Eiweiß gebundene Farbe herausgelöst, sodaß die Immunpräzipitatlinien deutlich werden. Die Platten werden anschliessend in Vertikalstellung - die Brunnen befinden sich dabei am oberen Rand - an der Luft getrocknet.

Auswertung

Die Messung der Präzipitatlängen wird mit einer Peaklupe vorgenommen. Die Skala wird am mittleren, oberen Rand der Auftragsöffnungen angelegt. Auf doppelt logarithmischem Papier werden zunächst die für die Eichkurve ermittelten Peakhöhen für die entsprechenden Prozentwerte (Verdünnungsstufen) eingetragen. Der jeweilige Wert für das auf allen Platten mitlaufende Normalserum (1 : 2) wird mit dem 50 % - Wert der Eichkurve verglichen. Besteht eine Abweichung, so müssen alle Patientenplasmen der jeweiligen Platte mit dem Korrekturfak-

tor $\frac{50}{\text{Wert für Normalserum (1 : 2)}}$ korrigiert werden.

Die für die Patientenplasmen ermittelten Peakhöhen werden mit der Eichkurve verglichen und der Gehalt an VIII RAg in % der Norm angegeben.

Fehlerquellen

Ungenaues Stanzen der Öffnungen führt zu vermindertem Fassungsvermögen und zur Vermischung über den Rand tretender Plasmaflüssigkeit.

Geht das Agarose - Puffer - Gemisch nicht vollständig in Lösung, so bilden sich Schlieren, die sich auf der Platte ablagern und die Messung der Peaks erschweren.

Peakdeviationen entstehen, wenn die Platten nicht gerade auf der Trägervorrichtung placiert werden. Liegt das Filterpapier zu dicht an den Öffnungen, so diffundiert Plasma in den Filter. Ungenaue Werte sind die Folge.

Luftblasen unter dem Filterpapier hinterlassen nach dem Färbevorgang blaue Blasen, die das Ablesen der Peaks erschweren. Nicht getrocknete Platten bilden während des Färbevorganges Falten.

5. Fibrinogen

(Clauss, 1957)

Prinzip: Fibrinogenbestimmung nach Clauss

Die Gerinnungszeit eines hochverdünnten Zitratplasmas ist bei Verwendung einer hochkonzentrierten Thrombinlösung abhängig von der im Plasma enthaltenen Fibrinogenkonzentration. Die Ver-

dünnung des Plasmas und die Thrombinkonzentration ermöglichen eine weitgehende Ausschaltung der Antithrombine.

Material

- Wasserbad mit seitlicher Beleuchtung
- Fiolax - Röhrchen 0.8 mm Länge: 70 mm
- Thrombin 400 I. E. (Topostasin)
- Michaelis - Puffer pH 7.3

Verdünnungslösung 1 : 10

1 Teil 3.8 % Na - Zitrat
9 Teile Michaelis - Puffer

Zitratplasma

1 Teil 3.8 % Na - Zitrat
9 Teile Venenblut

Pipetten 0.1 ml, 0.2 ml
platinlegierte Ösen
Stoppuhren

Ausführung

Thrombin liegt als Trockensubstanz vor, die mit 7.5 ml Michaelis - Puffer gelöst werden muß, sodaß sich eine Konzentration von 400 I. E. ergibt.

Zitratplasma wird nach ordnungsgemäßer Venenpunktion 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert.

Anschließend werden 0.1 ml Zitratplasma in ein Plastikröhrchen pipettiert und mit 0.9 ml Verdünnungslösung versetzt. In zwei Fiolax - Röhrchen im Wasserbad von 37° C werden je 0.2 ml verdünnter Zitratplasma pipettiert.
Nach einer Minute werden 0.2 ml Thrombin (400 I. E. / ml) in das erste Fiolax - Röhrchen pipettiert. Mit der Zugabe von Thrombin wird gleichzeitig eine Stoppuhr in Gang gesetzt und eine platinlegierte Öse durch den Ansatz gezogen bis der erste Fibrinfaden an der Öse hängen bleibt. Die Gerinnungszeit wird abgestoppt und zur Kontrolle wird der Vorgang im zweiten Röhrchen wiederholt. Eine Eichtabelle wird der entsprechende Fibrinogengehalt in mg/dl entnommen.

Fehlerquellen

Hohe Antithrombin VI - Konzentrationen und sehr hohe Fibrinogenkonzentrationen ergeben zu niedrige Werte. Bei hohen Fibrinogenkonzentrationen muß das Plasma stärker verdünnt werden. Bei niedrigen Gerinnungszeiten (über 25 sec.) muß das Plasma entsprechend weniger verdünnt werden. In beiden Fällen darf die gewöhnlich zugrundegelegte Eichkurve nicht verwendet werden.

IV. Ergebnisse

1. Patienten und Versuchsanordnung

Unsere Untersuchung umfaßt 34 Patienten, davon 29 Mädchen und 5 Jungen.
Bei 16 Mädchen (Gruppe 1) wurde eine erste Blutentnahme vor Therapiebeginn mit konjugierten Östrogenen (7,5 mg/d) vorgenommen, die zweite Blutentnahme erfolgte dann im Abstand von mindestens 3 Monaten nach Beginn der Therapie.
Dagegen wurde bei 13 Mädchen (Gruppe 2) eine erste Blutentnahme während der Therapie mit konjugierten Östrogenen vorgenommen, die zweite folgte dann jeweils 3 Monate nach Therapieende (vgl. Abb. 2).

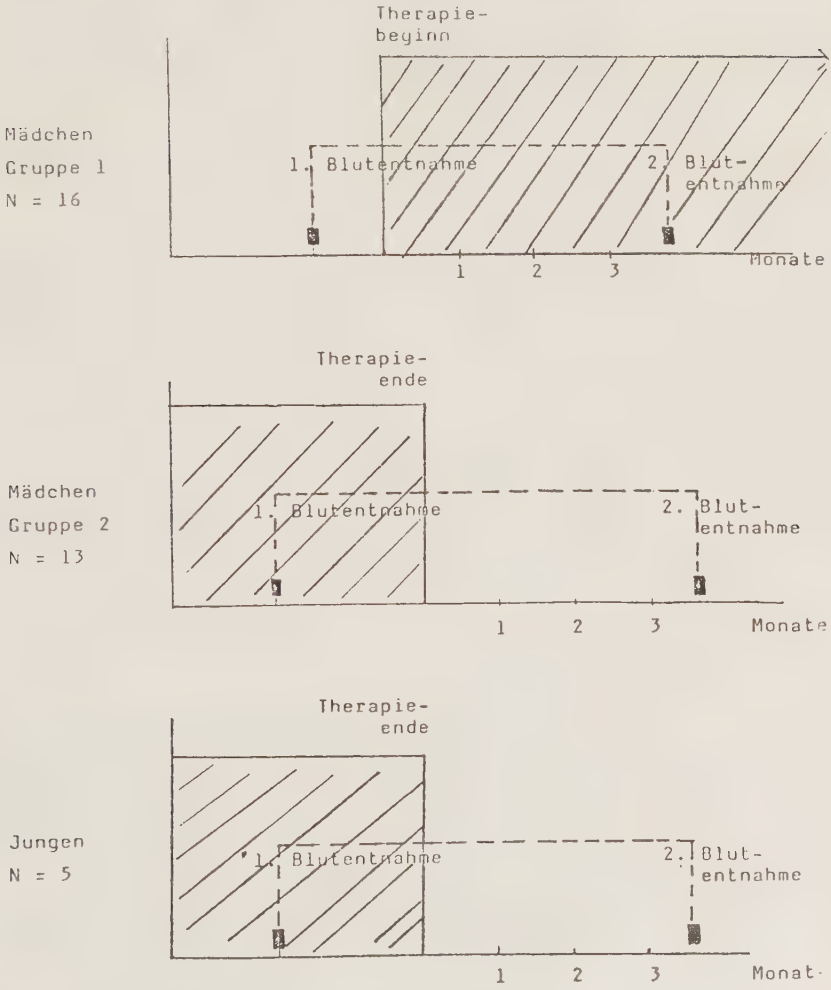
Auf diese Weise konnten aus den beiden Gruppen insgesamt 58 Proben gewonnen werden, davon 29 von mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen und weitere 29 von unbehandelten Mädchen (vor bzw. nach der Therapie).

Schließlich wurde 5 Jungen während, bzw. 3 Monate nach Beendigung der Therapie mit 1000 mg Depot-Testosteron Blut entnommen (vgl. Abb. 2).

Bei Mädchen und Jungen wurden die Östradiol- bzw. Testosteronspiegel im Blut sowie die Dauer der Behandlung registriert. Zusätzlich wurde bei den Mädchen, die mit konjugierten Östrogenen behandelt wurden, festgestellt, in welcher Hormonphase Blut entnommen worden war. Da am Frankfurter Zentrum der Kinderheilkunde vom 20. - 29. Tag zusätzlich 5 mg Lynestrenol/d verabreicht werden, wurde folgende Einteilung der Hormonphasen getroffen: reine Östrogenphase vom 3. - 20. Tag, Östrogen/Progestagenphase vom 21. - 2. Tag des nächsten Monats.

Abbildung 2

Schematische Darstellung der Versuchsanordnung



2. Statistische Bearbeitung

Auf Grund der großen Zahl der erhobenen Parameter und des relativ geringen Stichprobenumfanges empfahl sich die Bestimmung von Konfidenzintervallen. Hierfür wurden aus den Stichprobenwerten eine untere und obere Grenze berechnet, die mit der Wahrscheinlichkeit p = 0,95 den Erwartungswert μ einschließen.

$$\bar{Z} - t_{p\ n-1} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{Z} + t_{p\ n-1} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

wobei $\bar{Z} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Zi$

und $$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \left[\sum_{i=1}^{n} Zi^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} Zi \right)^2}{n} \right]}$$

sowie $t_{p\ n-1}$ = Tabellenwert der t-Verteilung für p = 1-α und n-1 Freiheitsgrade.

Aus methodischen Gründen wurde bei der Deskription des PAT III auf dieses Vorgehen verzichtet. Stattdessen wurden die relative Häufigkeit bestimmt.

3. PAT III

Der Plättchenaggregationstest III erlaubt die Beobachtung des "spontanen" Aggregationsverhaltens der Plättchen im plasmatischen Medium. Von besonderem klinischen Interesse ist zum einen der Winkel α_2 als Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit, zum anderen die Reaktionszeit Tr (Breddin et al., 1976).

Kurze Reaktionszeiten führen zu hohen Werten für den Quotienten $Qu = \frac{\alpha 2}{Tr}$

Als Normalbefund sind Kurven ohne Aggregation bis hin zu Verläufen mit einem Winkel α_1 / α_2 von 40° zu werten.

Bei Winkelgraden von 41° - 60° liegt eine mäßig gesteigerte Aggregation vor.

Von einer stark gesteigerten Aggregation wird bei Werten für α_2 von mehr als 60° gesprochen.

Als pathologischer Befund gelten Werte für Qu > 10.

Die Tabellen 1 - 5 präsentieren die Ergebnisse des PAT III für Mädchen und Jungen vor, während und nach Therapie.

Die Tabellen 6 - 8 und die Abb. 3.dokumentieren die relative Häufigkeiten für verschiedene Winkelbereiche von α_1/α_2 bei unbehandelten (vor und nach Therapie) Mädchen und solchen während Therapie. Hierbei wurde der Winkel α_1 stets dann berücksichtigt, wenn lediglich eine primäre Aggregation auftrat.

Ein kleiner Winkel α_1 (0 - 40) war bei Mädchen vor Therapie in 87,5 % der Fälle (N = 16) zu beobachten. Bei N = 13 Mädchen nach Therapie betrug die entsprechende relative Häufigkeit 84,6 %. Ein mittlerer Wert (41° - 60°) für α_1/α_2 trat in beiden Gruppen nicht auf.
Eine gesteigerte Plättchenaggregation fand sich bei Mädchen vor Therapie in 12,5 %, bei solchen nach Therapie in 15,4 %.

Zu diesen Werten scharf kontrastierende Ergebnisse waren bei bei der Gruppe unter Östrogen/Gestagentherapie zu verzeichnen (die Patientin R.A. wurde nicht berücksichtigt, da sie zur Zeit der Blutentnahme ein Präparat erhielt, das Acetylsalicylsäure enthält). Kleine Winkel α_1 waren nur in 32,1 % der Fälle zu beobachten, mittlere Winkel α_2 in 3,6 %. Eine stark gesteigerte Plättchenaggregation ($\alpha_2 > 60^{\circ}$) war dagegen in dieser Gruppe mit einer relativen Häufigkeit von 64,3 % nachzuweisen.

Die Ergebnisse für verschiedene Bereiche von Qu bei Mädchen sind in den Tabellen 9 - 11 und der Abb. 3 aufgeführt. Fand

keine maximale Aggregation statt, so wurde Qu ermittelt, indem α_1 durch 10 dividiert wurde, da die Versuchsdauer 10 min. betr

In der Gruppe vor Therapie lagen 75 % der Werte für Qu zwische 0 und 1. Für die Mädchen nach Behandlung belief sich die entsprechende relative Häufigkeit auf 84.6 %. Für Qu zwischen 10 und 20 ergaben sich in der Gruppe vor Therapie 12.5 %, in der nigen nach Therapie 7.7 %. Ein Qu über 20 trat bei beiden Gru pen nicht auf.

Starke Häufigkeitsverschiebungen waren auch hier für die Ergebnisse bei Mädchen während der Therapie nachzuweisen. Ein Qu unter 1 war nur noch in 28,5 % der Fälle anzutreffen. Dagegen lag Qu in 25 % der Fälle zwischen 10.1 und 20. In 17.9 der Fälle lag Qu über 20. Insgesamt waren also in dieser Grup pe 42,9 % aller Werte für Qu (N = 28) als pathologisch zu beurteilen.

Bezieht man die Ergebnisse des PAT III bei Mädchen auf die Hormonphasen (Östrogenphase [Ö] von 3. - 20. Tag, Östrogen/Pro gestagenphase [ÖP] vom 21. - 2. Tag des darauffolgenden Monats so ergibt sich: 72,8 % der Mädchen während Therapie, denen Blut in der Phase [ÖP] abgenommen wurde, wiesen eine gesteigerte Plättchenaggregation auf (N = 11). Für N = 17 Mädchen, denen Blut in der Phase [Ö] entnommen wurde, beträgt dieser Wert 70,6 % (vgl. Tabelle 2).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine stark gesteigerte Plättchenaggregation ($\alpha_2 > 60°$) nur bei 12,5 % bzw. 15,4 % der unbehandelten Mädchen (vor bzw. nach Therapie), jedoch bei 64,3 % der Patientinnen unter Östrogen - Gestagenmedikation nachzuweisen war.
Waren in den unbehandelten Gruppen keine Werte für Qu > 20 zu beobachten, so betrug die relative Häufigkeit für Qu > 20 in der Gruppe der behandelten Mädchen 17,9 %, für Qu > 10,1 sogar insgesamt 42,9 % (vgl. Abb. 3).

Die Tabellen 12 - 15 geben Aufschluß über den PAT III bei Jungen während und nach der Therapie mit Depot-Testosteron.

Tabelle 1

PAT III vor Therapie bei Mädchen

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Östradiol-spiegel pg/ml	α_1	α_2	Reaktions-zeit Tr	Maximalampli-tude MA	Qu = $\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr}$
1	W. M.	11	87	7	-	-	-	0.7
2	G. B.	13 6/12	60	5	65	6	380	10.8
3	S. P.	12 1/12	65	6	-	-	-	0.6
4	W. K.	14 8/12	37	2	-	-	-	0.2
5	R. A.	13 8/12	30	8	-	-	-	19.5
6	N. S.	10 9/12	15	2	-	-	-	0.2
7	S. G.	13 7/12	75	8	-	-	-	0.8
8	S. P.	13 3/12	60	8	-	-	-	0.8
9	A. A.	12 6/12	85	3	-	-	-	0.3
10	K. C.	11 8/12	15.9	1	-	-	-	0.1
11	B. B.	10 2/12	18	9	-	-	-	0.9
12	S. C.	11 5/12	44	2.5	71	7.2	500	9.9
13	A. S.	12 10/12	45	4	-	-	-	0.4
14	I. H.	13 6/12	86	8	-	-	-	0.8
15	M. B.	13 2/12	35	10	-	-	-	1.0
16	S. A.	12	38	5	-	-	-	0.5

Trat keine maximale Aggregation auf, so wurde für die Berechnung von Qu α_1 durch 10 geteilt, da der Versuch nach 10 Minuten abgebrochen wurde.

Tabelle 2

PAT III während Therapie bei Mädchen

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Östradiol spiegel pg/ml	Therapie-dauer (Monate)	α_1	α_2	Reaktions-zeit Tr	Maximal-amplitude MA	Qu = $\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr}$	Phase*
1	W. M.	11 6/12	225	4.5	7	-	10	-	0.7	Ö
2	G. B.	13 10/12	370	3	5	84	6.3	570	37.3	ÖP
3	S. P.	12 4/12	125	3	13	75	5.3	450	14.2	ÖP
4	W. K.	14 11/12	265	3.5	7.5	-	10	-	0.75	Ö
5+	R. A.	15								Ö
6	N. S.	11 11/12	595	11.5	10	71.5	8.5	560	8.9	Ö
7	S. G.	14 11/12	555	16	4	60	12	600	5	Ö
8	S. P.	14 8/12	249	16	3	-	10	-	0.3	ÖP
9	A. A.	13	163	7	3.5	-	10	-	0.35	ÖP
10	K. C.	12 3/12	299	7	38	85	1.2	680	70.8	ÖP
11	B. B.	10 6/12	180	4	9	74	9.9	510	7.5	ÖP
12	S. C.	11 9/12	322	4.5	4.5	72.5	9.7	510	7.5	Ö
13	A. S.	13 2/12	124	3	6	-	10	-	0.6	ÖP
14	I. H.	13 9/12	200	3	6	63	6.2	480	10.2	Ö
15	M. B.	13 5/12	210	3	10	-	10	-	1	Ö
16	S. A.	12 6/12	154	6	30	84	2.0	780	42	ÖP

+ Nicht berücksichtigt, da die Patientin Ass erhielt

* Ö = Östrogenphase ÖP = Östrogen-/ Gestagenphase

Tabelle 2
Fortsetzung

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Östradiol spiegel pg/ml	Therapie-dauer (Monate)	α_1	α_2	Reaktions-zeit Tr	Maximal-amplitude MA	Qu = $\frac{\alpha_1/\alpha_2}{Tr}$	Phase*
17	J. C.	15 3/12	470	17	12	62	9.7	520	6.4	Ö
18	F. A.	14 9/12	307	12	4	-	10	-	0.4	Ö
19	L. S.	15 2/12	355	25.5	17	77	4	600	19.3	Ö
20	S. A.	13 10/12	185	16.5	6	-	10	-	0.6	Ö
21	S. V.	12 10/12	360	15	2	-	10	-	0.2	Ö
22	S. F.	17 5/12	347	15.5	6	82	5.3	670	15.5	Ö
23	B. C.	15 5/12	410	14	9	81.5	2.8	690	29.1	Ö
24	S. U.	14 7/12	448	19.5	7	76.5	10	590	7.7	Ö
25	M. E.	12 8/12	414	9	8	77	5	560	15.4	Ö
26	S. A.	14 7/12	300	13	9.5	76	4.1	660	18.5	ÖP
27	T. D.	15 4/12	395	21.5	15	75	4.6	450	16.3	Ö
28	K. M.	16 3/12	390	15.5	19	81	3	670	27.0	Ö
29	K. B.	12 11/12	750	14	10	78	8	530	9.8	ÖP

* Ö - Östrogenphase
ÖP - Östrogen-/Gestagenphase

Tabelle 3

PAT III nach Therapie bei Mädchen

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Östradiolspiegel pg/ml	α_1	α_2	Reaktionszeit Tr	Maximalamplitude MA	Qu = $\frac{\alpha 1 / \alpha 2}{Tr}$
17	J. C.	15 8/12	45	0	-	-	-	-
18	F. A.	14 11/12	13.4	7	-	-	-	0.7
19	L. S.	15 5/12	100	6	72	7.1	460	10.1
20	S. A.	14 1/12	43	9	-	-	-	0.9
21	S. V.	13 3/12	44	1	-	-	-	0.1
22	S. F.	17 11/12	223	0	-	-	-	-
23	B. C.	15 6/12	6.0	1.5	-	-	-	0.15
24	S. U.	14 11/12	5.7	3.5	-	-	-	0.35
25	M. E.	13 2/12	39	3	-	-	-	0.3
26	S. A.	15	16	0	-	-	-	-
27	T. D.	16 1/12	72	13	71	8.1	500	8.8
28	K. M.	16 9/12	9.5	2	-	-	-	0.2
29	K. B.	14 6/12	1	-	-	-	-	0.1

Tabelle 4

PAT III bei Jungen während der Testosterontherapie

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Testosteron-spiegel ng/100 ml	Therapie-dauer (Monate)	α_1	α_2	Reaktions-zeit Tr	Maximal-amplitude MA	Qu = $\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr}$
1	H. M.	$14^{7/12}$	1700	9.5	6	77	9.4	620	8.2
2	S. A.	$16^{8/12}$	913	10.5	8	80	5.6	720	10.5
3	N. J.	$15^{3/12}$	1674	12	3.5	-	10	-	0.35
4	W. M.	$16^{3/12}$	828	6.5	3	-	10	-	0.3
5	H. Th.	$15^{1/12}$	1786	8	10	75	6.8	640	11.0

Tabelle 5

PAT III bei Jungen nach Testosterontherapie

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Testosteron-spiegel ng/100 ml	α_1	α_2	Reaktionszeit Tr	Maximal-amplitude MA	Qu = $\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr}$
1	H. M.	$14^{10/12}$	210	1.5	-	10	-	0.15
2	S. A.	$16^{11/12}$	336	4.5	-	10	-	0.45
3	N. J.	$15^{8/12}$	356	0	-	10	-	-
4	W. M.	$16^{8/12}$	326	0	-	10	-	-
5	H. Th.	$15^{7/12}$	352	0	-	10	-	-

Tabelle 6
Mädchen (N = 16) vor Therapie

α_1/α_2	0° - 9°	10° - 40°	41° - 60°	61° - 90°
	α_1	α_1	α_1/α_2	α_2
	n = 13	n = 1	n = 0	n = 2
	81.25 %	6.25 %	0 %	12.5 %

Tabelle 7
Mädchen (N = 28) während Therapie

α_1/α_2	0° - 9°	10° - 40°	41° - 60°	61° - 90°
	α_1	α_1	α_1/α_2	α_2
	n = 8	n = 1	n = 1	n = 18
	28.5 %	3.6 %	3.6 %	64.3 %

Tabelle 8
Mädchen (N = 13) nach Therapie

α_1/α_2	0° - 9°	10° - 40°	41° - 60°	61° - 90°
	α_1	α_1	α_1/α_2	α_2
	n = 11	n = 0	n = 0	n = 2
	84.6 %	0 %	0 %	15.4 %

α_1 wurde aufgenommen, wenn lediglich eine primäre Aggregation auftrat.

Tabelle 9

$$\frac{\alpha_1/\alpha_2}{Tr} = Qu$$

Mädchen (N = 16) vor Therapie

Qu	0 - 1	1.1 - 5.0	5.1 - 10.0	10.1 - 15.0	15.1 - 20.0	> 20
	n = 12	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1	n = 0
	75 %	6.25 %	6.25 %	6.25 %	6.25 %	0 %

Tabelle 10

Mädchen (N = 28) während Therapie

Qu	0 - 1	1.1 - 5.0	5.1 - 10.0	10.1 - 15.0	15.1 - 20.0	> 20
	n = 8	n = 2	n = 6	n = 2	n = 5	n = 5
	28.5 %	7.1 %	21.4 %	7.1 %	17.9 %	17.9 %

Tabelle 11

Mädchen (N = 13) nach Therapie

Qu	0 - 1	1.1 - 5.0	5.1 - 10.0	10.1 - 15.0	15.1 - 20.0	> 20
	n = 11	n = 0	n = 1	n = 1	n = 0	n = 0
	84.6 %	0 %	7.7 %	7.7 %	0 %	0 %

Tabelle 12

Jungen (N = 5) während Therapie

α_1 / α_2

0° - 9°	10° - 40°	41° - 60°	61° - 90°
α_1	α_1 / α_2	α_1 / α_2	α_2
n = 2	n = 0	n = 0	n = 3
40 %	0 %	0 %	60 %

Tabelle 13

Jungen (N = 5) nach Therapie

α_1 / α_2

0° - 9°	10° - 40°	41° - 60°	61° - 90°
α_1	α_1 / α_2	α_1 / α_2	α_2
n = 5	n = 0	n = 0	n = 0
100 %	0 %	0 %	0 %

Tabelle 14

$\frac{\alpha_1 / \alpha_2}{Tr} = Qu$

Jungen (N =5) während Therapie

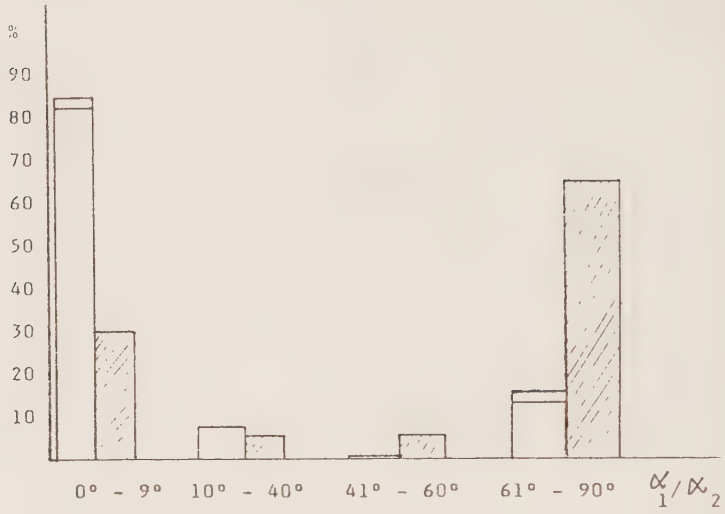
Qu	0 - 1	1.1 - 5.0	5.1 - 10.0	10.1 - 15.0	15.1 - 20.0	> 2
	n = 2	n = 0	n = 1	n = 2	n = 0	n =
	40 %	0 %	20 %	40 %	0 %	0

Tabelle 15

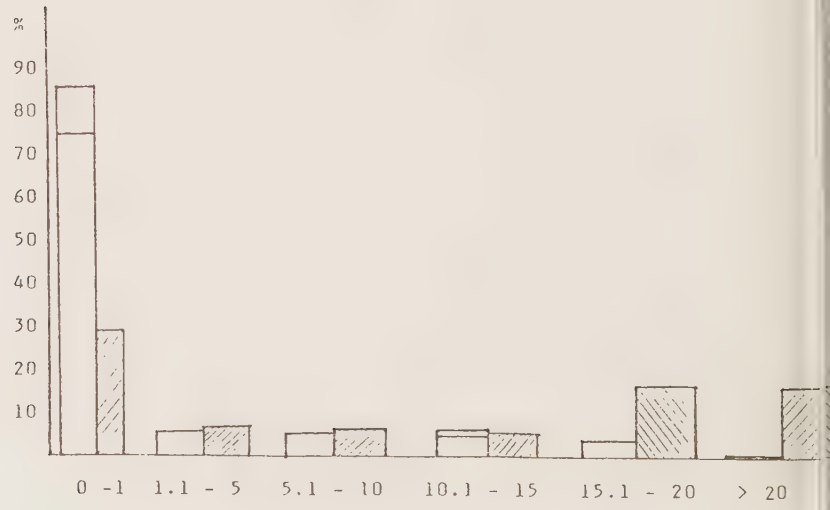
Jungen (N = 5) nach Therapie

Qu 0 -1
n = 5
100 %

Abbildung 3



Schematische Darstellung der relativen Häufigkeit verschiedener Winkelgrößen von α_1 / α_2 im PAT III bei Mädchen vor und nach Therapie (weiße Säulen) sowie Mädchen während Therapie (schraffierte Säulen).



Schematische Darstellung der relativen Häufigkeit verschiedener Werte für Qu bei Mädchen vor und nach Therapie (weiße Säule) sowie wie Mädchen während Therapie (schraffierte Säule).

Während 3 von 5 Jungen unter Therapie eine gesteigerte Plättchenaggregation mit Werten für $\alpha_2 > 60°$ aufwiesen und 2 Werte für Qu zwischen 10,1 und 15,0 lagen, ergab sich nach Therapie ein einheitliches Bild; α_1 bewegte sich stets zwischen 0° und 9°.

4. α_1 - Antitrypsin

α_1 - Antitrypsin besteht aus einer singulären Polypeptidkette und besitzt ein Molekulargewicht von 54 000. Der wichtigste Ort der Produktion dieses Polypeptids ist wahrscheinlich die Leber. 60 % des α_1 - Antitrypsin liegen intrazellulär vor, 40 % in der Blutbahn.
Die Konzentration im Plasma Erwachsener beträgt 290 $\pm$ 45 mg/100 ml (Laurell und Jeppsson, 1975).
Die Bestimmung des α_1 - Antitrypsin ergab bei Mädchen vor, während und nach Therapie die in den Tabellen 16 - 17 festgehaltenen Ergebnisse. Die Konfidenzintervalle lauten:

156 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 190 mg/dl (v) $\quad \bar{z} = 173 \quad s = 32$
244 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 283 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 263 \quad s = 52$
147 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 184 mg/dl (n) $\quad \bar{z} = 166 \quad s = 31$

Mit der Wahrscheinlichkeit p = 0,95 liegt der Erwartungswert während der Therapie innerhalb eines deutlich höheren Konzentrationsbereiches. In 24,1 % der Bestimmungen (7 von N = 29) lag der Wert für α_1 - Antitrypsin oberhalb von 300 mg %.
Bei Jungen (N = 5) unter und nach Therapie mit Depot-Testosteron ergaben sich die folgenden Werte (Tab. 18) und Intervallbestimmungen, die keine Verschiebungen erkennen ließen.

122 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 224 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 173 \quad s = 41$
160 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 167 mg/dl (u) $\quad \bar{z} = 164 \quad s = 3$

5. Antichymotrypsin

Antichymotrypsin (ursprünglich als α_1 X-Glykoprotein beschrieben) besitzt ein Molekulargewicht von 68 000 und liegt im Plasma des Erwachsenen in einer Konzentration von 49 $\pm$ 7 mg/100 ml mit einem Variationskoeffizienten von 5 % vor, Antichymotrypsin ist ein akutes Phasenprotein und nach Gewebsläsionen übersteigt seine Konzentration den oberen Normbereich innerhalb von 8 Stunden (Laurell und Jeppsson, 1975). Die Untersuchungsergebnisse für Antichymotrypsin liegen in den Tabellen 16 - 17 vor. Die Konfidenzintervalle betrugen für Mädchen vor, während und nach Therapie:

28,3 mg/dl $\leq \mu \leq$ 33,1 mg/dl (v)	$\bar{z}$ = 30,7	s = 4,5
32,3 mg/dl $\leq \mu \leq$ 37,4 mg/dl (w)	$\bar{z}$ = 34,9	s = 6,7
32,8 mg/dl $\leq \mu \leq$ 38,8 mg/dl (n)	$\bar{z}$ = 35,8	s = 5,0

Die Intervallschätzungen für μ überlappen sich. Es ist kein Einfluß der Medikation auf den Chymotrypsininhibitor zu erkennen. Gleiches läßt sich für die Ergebnisse bei Jungen während Testosterontherapie aussagen (vgl. Tab. 18).
Die Konfidenzintervalle betrugen hier:

23,8 mg/dl $\leq \mu \leq$ 49,4 mg/dl (w)	$\bar{z}$ = 36,6	s = 10,3
29,6 mg/dl $\leq \mu \leq$ 42,1 mg/dl (u)	$\bar{z}$ = 35,8	s = 5,1

6. C_1 - Inaktivator

Es handelt sich um ein α_2 - Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 104 000, das in einer Konzentration von 24 $\pm$ 3 mg/100 ml im Plasma des Erwachsenen zu finden ist. Ein angeborener Mangel an C_1 - Inaktivator hat ein angioneurotisches Ödem zur Folge.

Der C_1 - Inaktivator ist an der Regulation des klassischen

Weges des Komplementsystems beteiligt (Collen, 1981). Innerhalb des Fibrinolysesystems erstreckt sich seine Funktion auf die Regulation des Intrinsic - Weges.
Die Bestimmung der Werte für C_1 - Inaktivator bei Mädchen vor, während und nach Hochwuchstherapie ergab die in den Tabellen 16 - 17 verzeichneten Werte. Die Konfidenzintervalle lauten:

23,6 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 28,3 mg/dl (v) $\quad \bar{z} = 25,9 \quad s = 4,4$
20,7 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 24,1 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 22,4 \quad s = 4,5$
22,9 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 26,3 mg/dl (n) $\quad \bar{z} = 24,6 \quad s = 2,8$

Die Intervalle überlappen sich, so daß keine Aussagen über Veränderungen unter Östrogentherapie möglich ist. Auch bei Jungen unter Testosteronmedikation (vgl. Tab. 18) fanden sich keine Veränderungen.

20,0 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 34,3 mg/dl (v) $\quad \bar{z} = 27,2 \quad s = 5,7$
22,4 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 30,5 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 26,4 \quad s = 3,2$

7. Antithrombin III

Antithrombin III ist ein singuläres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 56 000 - 58 000 (Barowcliffe und Thomas, 1981). Es konnte gezeigt werden, daß Antithrombin II, ein Cofaktor im Plasma, der für die Heparinwirkung benötigt wird, mit Antithrombin III identisch ist (s. u.).
Der Begriff Antithrombin III wurde zunächst zur Kennzeichnung der Aktivität im Plasma verwendet, die zur progressiven Zerstörung von Thrombin führt. Inzwischen ist bekannt, daß mindestens 3 Proteine dieser Aktivität zugrundeliegen: 1. α_1 - Antitrypsin, 2. α_2 - Macroglobulin, und 3. AT III, das für bis zu 75 % der Wirkung auf Thrombin veratwortlich ist und damit als wichtigster Inhibitor des Gerinnungsablaufs zu gelten hat, zumal es auf fast jedes aktive Molekül der Gerinnungskaskade eine Hemmwirkung entfaltet. Ein here-

ditärer Antithrombinmangel geht mit einer ausgeprägten Thrombosetendenz einher. Beinvenenthrombosen und solche im Abdominalbereich ebenso wie Lungenembolien sind dabei häufig (Marx, 1981).

Antithrombin III liegt mit einer Konzentration von 24 $\pm$ 2 mg im Plasma vor. Die Werte für Antithrombin III für Mädchen vor, während und nach Hochwuchstherapie sind den Tabellen 16 - 17 zu entnehmen. Die Intervallschätzungen ergaben:

25,5 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 29,2 mg/dl (v)	$\bar{z}$ = 27,4	s = 3,1
24,3 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 27,3 mg/dl (w)	$\bar{z}$ = 25,8	s = 3,6
25,7 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 28,2 mg/dl (n)	$\bar{z}$ = 27,0	s = 1,9

Auch hier überlappen sich die Intervalle für die jeweiligen Werte von μ. Während der Therapie mit Östrogenen war keine Veränderung des Antithrombin III festzustellen. In Tabelle18 sind die Ergebnisse für Jungen während und nach Therapie aufgeführt. Die Intervallschätzungen für μ lieferten keine Anhaltspunkte für Veränderungen der Konzentration des Antithrombin III während der Therapie.

24,7 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 28,0 mg/dl (w)	$\bar{z}$ = 26,4	s = 1,3
21,6 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 34,0 mg/dl (n)	$\bar{z}$ = 27,8	s = 5,0

8. Heparin - Cofaktor

Mit der hier verwandten amidolytischen Methode ist die Erfassung der biologischen Aktivität des AT III möglich. Auf diese Weise ist ein Wirkverlust bei gleichbleibender Konzentration im Plasma nachweisbar. Eine Aktivität des AT III unter 70 % der Norm gilt als pathologisch (Marx, 1981). Da das AT III und die von ihm inhibierten Serinproteasen in

einem ausgewogenen Molverhältnis von 1 : 1 vorliegen, können bereits geringe Konzentrations- bzw. Aktivitätsverluste ein thromboembolisches Geschehen auslösen. Subnormale Werte sind daher stets klinisch bedeutsam (Abilgaard, 1977). Die Ergebnisse für den Heparin - Cofaktor bei Mädchen vor, während und nach Hochwuchstherapie sind den Tabellen 16 - 17 zu entnehmen. Die Intervallschätzungen lauten:

$87{,}4\ \% \leqq \mu \leqq 108{,}0\ \%$ (v) $\quad \bar{z} = 97{,}7 \quad s = 16{,}2$
$85{,}4\ \% \leqq \mu \leqq 97{,}9\ \%$ (w) $\quad \bar{z} = 91{,}7 \quad s = 14{,}5$
$83{,}4\ \% \leqq \mu \leqq 105{,}0\ \%$ (n) $\quad \bar{z} = 94{,}2 \quad s = 16{,}1$

Damit ergeben sich ebenso wie bei der immunologischen Bestimmung des AT III keine distinkten Intervallverschiebungen bei Mädchen während Therapie.
Keine Veränderung war auch bei Jungen während und nach Therapie nachweisbar:

$69{,}1\ \% \leqq \mu \leqq 106{,}6\ \%$ (w) $\quad \bar{z} = 87{,}8 \quad s = 14{,}9$
$69{,}4\ \% \leqq \mu \leqq 111{,}4\ \%$ (n) $\quad \bar{z} = 90{,}4 \quad s = 16{,}7$

Die Werte für den Heparin - Cofaktor bei Jungen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

9. Faktor VIII - assoziiertes Antigen (F VIII RAg)

Als F VIII RAg wird die immunologisch bestimmbare Aktivität des von Willebrand - Faktors (vWF) bezeichnet, der die Interaktion von Subendothel und Blutplättchen fördert (Zimmerman und Meyer, 1981). Bei einem kongenitalen Mangel liegt die von Willebrandsche Krankheit vor. Faktor VIII / vWF ist ein Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 2 Mio., das aus einer hoch- (HMW-subunit) und einer niedermolekulargewichtigen Untereinheit (LMW-subunit) besteht. Mittels Kaninchenantiserum gegen vWF wurden die immunologischen

Charakteristika der Untereinheit bestimmt (Bennett, 1977). Der HMW - Untereinheit ist das F VIII RAg und der vWF zuzuordnen, während aufgrund von chromatographischen Ergebnissen der prokoagulierende F VIII der LMW - Untereinheit zugerechnet wird. Bei Erwachsenen beträgt der Normalwert 70 - 100 %.
Erhöhte Werte für das F VIII RAg wurden unter anderem nach chirurgischen Eingriffen, bei Hyperthyreose, Nieren- und Lebererkrankungen gefunden. Eine Erhöhung des F VIII RAg tritt bei arteriosklerotischen Gefäßprozessen - auch im Rahmen des Diabetes - und deren Folgezuständen (Myokardinfarkt, arterielle Gefäßverschlüsse) auf.
Im Zusammenhang unseres Diskussionsgegenstandes sind die erhöhten Werte von besonderem Interesse, die bei Bein-, Becken- und Armvenenthrombosen sowie im Verlauf von Embolien gefunden wurden (Pander, 1979).
Die Bestimmung des F VIII RAg bei Mädchen vor, während und nach Therapie ergab die in den Tabellen 16 - 17 festgehaltenen Werte. Die Konfidenzintervalle betragen:

$66{,}5\ \% \leqq \mu \leqq 119{,}6\ \%$ (v) $\quad \bar{z} = 93{,}1 \quad s = 43{,}9$
$67{,}5\ \% \leqq \mu \leqq 96{,}1\ \%$ (w) $\quad \bar{z} = 81{,}8 \quad s = 34{,}6$
$62{,}2\ \% \leqq \mu \leqq 106{,}5\ \%$ (n) $\quad \bar{z} = 84{,}3 \quad s = 34{,}8$

Unter Therapie mit Östrogenen war somit keine Veränderung des F VIII RAg zu beobachten. Bei Jungen unter Testosteron ergaben sich ebenfalls keine Veränderungen (vgl. Tab. 18). Die Konfidenzintervalle lauten:

$49{,}3\ \% \leqq \mu \leqq 115{,}5\ \%$ (w) $\quad \bar{z} = 82{,}4 \quad s = 49{,}3$
$54{,}6\ \% \leqq \mu \leqq 133{,}4\ \%$ (n) $\quad \bar{z} = 94 \quad s = 31{,}7$

10. Fibrinogen

Fibrinogen besitzt ein Molekulargewicht von 340 000. Seine

Struktur ist die eines Dimer, das aus drei Paaren von Ketten (A α , B β und γ) besteht,die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Gaffney, 1977).
Thrombin und Plasmin sind die wichtigsten Enzyme, die in vivo am Fibrinogen angreifen. Thrombin setzt die Fibrinopeptide A und B frei, die zu Fibrin polymerisieren. Plasmin fragmentiert Fibrinogen zu Spaltprodukten (D und E,X und Y), die wiederum die Fibrinpolymerisation beeinflussen. Die Plasmakonzentration von Fibrinogen liegt zwischen 200 und 400 mg/dl beim Erwachsenen. Die Bestimmung von Fibrinogen bei Mädchen vor, während und nach Östrogentherapie ergab die in den Tabellen 16 - 17 verzeichneten Resultate. Für den jeweiligen Erwartungswert μ ergaben sich die folgenden Konfidenzintervalle:

245 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 308 mg/dl (v) $\quad \bar{z} = 277 \quad s = 60$
236 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 262 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 262 \quad s = 69$
171 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 250 mg/dl (n) $\quad \bar{z} = 214 \quad s = 70$

Es läßt sich keine Veränderung des Fibrinogen während der Östrogenbehandlung feststellen.
Für Jungen während und nach Testosterontherapie finden sich die entsprechenden Werte während und nach Therapie in Tabelle 18. Die Konfidenzintervalle überlappen sich auch bei Jungen:

192 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 370 mg/dl (w) $\quad \bar{z} = 281 \quad s = 71$
172 mg/dl $\leqq \mu \leqq$ 320 mg/dl (n) $\quad \bar{z} = 246 \quad s = 59$

Tabelle 16

Madchen vor und während Therapie

Ver.	Name	α_1 At mg/dl		Achy mg/dl		C_1 INA mg/dl		AT III mg/dl		Heparin-Cofaktor %		F VIII RAg %		Fibrinogen mg/dl	
		(v)	(w)	(v)	(w)	(v)	(w)	(v)	(w)	(v)	(w)	(v)	(w)	(v)	(w)
1	W. M.	202	295	41.6	24.6	30.4	17.4	28.4	22.2	81	73	58	128	300	240
2	G. B.	180	348	27.4	41.4	22.8	37.0	26.4	28.0	120	112	157	68	240	300
3	S. P.	153	203	32.6	33.0	32.4	22.2	29.8	25.4	100	112	176	186	275	240
4	W. K.	183	335	32.0	30.6	28.2	20.6	24.4	27.6	112	108	47	58	260	300
5	R. A.	150	295	26.4	40.4	25.2	21.6	25.8	22.0			85	111	275	325
6	N. S.	143	293	29.4	32.6	20.8	22.2							190	275
7	S. G.	128	148	24.8	25.4	28.0	26.0							440	210
8	S. P.	162	328	26.4	35.8	20.8	24.0							325	275
9	A. A.	165	225	31.6	43.0	36.2	32.6	28.0	30.2	96	85	68	70	275	240
10	K. C.	168	273	28.2	39.6	24.0	18.2	23.6	27.2	77	88	50	56	260	325
11	B. B.	263	325	31.2	43.0	25.6	22.4	35.0	32.0	128	112	100	116	240	240
12	S. C.	140	198	27.8	44.4	22.6	21.6	29.2	29.0	85	88	92	46	360	240
13	A. S.	210	245	34.4	31.0	22.4	26.0	26.0	26.8	88	73	153	66	240	260
14	J.H.	178	283	33.8	27.0	24.2	18.8	24.4	25.0	108	76	100	72	260	275
15	M. B.	178	215	26.6	28.4	22.4	18.8	29.4	28.4	92	81	44	58	275	260
16	S. A.	163	275	37.0	30.4	28.6	22.4	25.4	28.0	85	92	80	68	210	275

Tabelle 17

Mädchen während und nach Therapie

Nr.	Name	α_1 AT mg/dl		Achy mg/dl		C_1 INA mg/dl		AT III mg/dl		Heparin-Cofaktor %		F VIII RAg %		Fibrinogen mg/dl	
		(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)
1	J. C.	265	165	27.4	29.8	26.0	23.4	21.6	25.0	88	96	85	92	175	175
2	F. A.	303	218	33.8	34.8	24.0	25.6	28.8	28.8	104	112	90	97	190	190
3	L. S.	270	150	43.4	34.2	18.8	22.4	23.6	25.0	80	77	35	58	190	325
4	S. A.	245	218	21.8	35.6	19.4	24.2	26.8	25.6	73	81	61	144	275	190
5	S. V.	308	155	36.2	40.6	21.0	24.0	24.4	25.0	85	69	88	128	180	165
6	S. F.	275	165	26.4	29.0	16.4	25.0	14.0	25.8	85	96	124	107	200	165
7	B. C.	198	115	37.2	29.6	22.8	21.0	25.4	25.0	92	81	39	35	300	200
8	S. V.	168	123	37.0	33.2	19.2	24.0	24.0	30.0	120	120	100	59	275	210
9	M. E.	235	153	34.2	37.6	19.2	24.6	25.6	27.2	77	96	116	89	275	210
10	S. A.	300	175	24.0	39.6	22.2	21.6	29.0	29.6	104	112	80	41	112.5	96
11	T. D.	253	175	35.6	37.6	18.8	20.2	24.0	28.0	100	96	85	108	260	200
12	K. M.	215	150	40.0	37.6	22.2	25.2	25.4	28.4			38	54	440	325
13	K. B.	322	190	45.0	46.6	28.4	31.6							440	325

Tabelle 18

Jungen während und nach Therapie

Nr.	Name	K_1 At mg/dl		Achy mg/dl		C_1 INA mg/dl		Heparin-Cofaktor %		F VIII RAg %		Fibrinogen mg/dl	
		(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)	(w)	(n)
1	H. M.	130	162	43.6	37.4	24.8	29.4	92	81	73	100	360	240
2	S. A.	180	160	32.4	27.6	18.8	22.6	77	85	105	85	325	275
3	N. J.	180	165	27.0	41.2	29.6	23.4	81	85	46	44	180	165
4	W. M.	140	163	29.0	37.6	34.0	29.2	77	81	76	122	300	325
5	H. Th.	235	168	51.0	35.4	28.6	27.6	112	120	112	119	240	225

V. Diskussion

1. Resultate

Bei 29 mit konjugierten Östrogenen (7.5 mg/d) behandelten Mädchen sowie 5 mit 1000 mg Depot - Testosteron therapierten Jungen fanden wir die folgenden Ergebnisse: Fibrinogen war während der Therapie unverändert, das Faktor VIII - assoziierte Antigen stieg nicht an, der C_1 - Inaktivator (C_1 - INA), das Antichymotrypsin (Achy) sowie die Konzentration und Aktivität des Antithrombin III (AT III) blieben ebenfalls unbeeinflußt. Hingegen konnte ein Konzentrationsanstieg des α_1 - Antitrypsin (α_1 - At)bei den Mädchen unter Therapie nachgewiesen werden. 24.1 % der Bestimmungen lagen über 300 mg/dl, ein Anstieg war in jedem Fall nachzuweisen.

Gravierende Unterschiede zwischen den unbehandelten Kollektiven und der behandelten Gruppe zeigten sich bei der spontanen Plättchenaggregation (vgl. Abb. 3). So war im PAT III bei Mädchen vor und nach Therapie eine stark gesteigerte Plättchenaggregation in 12,5 % bzw. 15,4 % der Fälle nachzuweisen. Bei den behandelten Mädchen stieg dieser Anteil auf 64,3 %. Für Qu lagen 12.5 % (vor Therapie) bzw. 7.7 % (nach Therapie) der Bestimmungen im Intervall von 10 - 20 (keine Werte für Qu über 20). Dagegen fanden wir bei den Mädchen während der Therapie mit konjugierten Östrogenen Werte für Qu über 20 in 17.9 %. Im pathologischen Bereich (Qu > 10) lagen insgesamt 42.9 % der Bestimmungen. 3 von 5 Jungen wiesen während der Therapie eine stark gesteigerte Plättchenaggregation auf. Nach Therapie lag α_1 stets zwischen 0° und 9° und war damit unauffällig.

Über die Wirkung hoher Östrogendosen auf die Hämostase und die Fibrinolyse im Rahmen der Therapie des konstitutionellen Hochwuchses liegen bisher nur wenige Ergebnisse vor. Wir möchten daher unsere Befunde auf dem Hintergrund derjenigen Erkenntnisse diskutieren, die im Zusammenhang mit der Gabe von Ovulationshemmern gewonnen wurden. Dieses Vorgehen er-

scheint um so plausibler, als man sich auf experimentellem Gebiet wohl kaum dem Argument von Job & Joab (1974) anschließen kann, ein mit der Östrogentherapie des Hochwuchses verbundenes Thromboembolierisiko sei bereits aufgrund des Alters der Patienten "a priori" von der Hand zu weisen.

2. Der Zusammenhang von hormonaler Kontrazeption und Thrombosegeschehen

Eine Übersicht zu den im Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern seit 1961 beobachteten thromboembolischen Komplikationen wurde 1970 von Ludwig vorgelegt. An erster Stelle stehen dabei Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen und Lungenembolien, gefolgt von Verschlüssen arterieller, cerebraler Gefäße (A. carotis interna, A. cerebri media) sowie der Koronararterien (Ludwig, 1972). Zahlreiche andere Lokalisationen werden in den Kasuistiken genannt (z. B. Thrombophlebitiden der Beinvenen, Thrombosen im Bereich der Mesenterialgefäße, der V. portae, der Lebervenen, der Retinagefäße, der Armvenen und im Bereich peripherer Arterien).

Eine kausale Beziehung zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und thromboembolischen Komplikationen wurde zunächst mittels retrospektiver Studien zu sichern gesucht. Vessey und Doll (1968) setzten aufgrund der Analyse von Krankenhausaufnahmen das Risiko von Frauen zwischen 16 und 40 Jahren, an venöser Thromboembolie zu erkranken,um den Faktor 9 höher an, wenn diese Ovulationshemmer einnahmen. Inman und Vessey (1968) berechneten auf der Basis von 334 Todesfällen eine Erwartungsletalität (an Lungenembolie bzw. Cerebralgefäßverschluß) für Frauen, die Ovulationshemmer nahmen, von 1.3 / 100 000 (Alter 20 - 34 Jahre) bzw. von 3.4 / 100 000 (Alter: 35 -44 Jahre) gegenüber 0.2 / 100 000 bzw. 0.5 / 100 000 für unbehandelte Frauen. Allerdings liegt die Erwartungsletalität für eine Schwangerschaft inclusive Geburt und Wochenbett um den Faktor 17 höher als diejenige für Lungenembolie oder Cerebral-

gefäßverschluß bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen. Inman et al. (1970) differenzierten dann ihre Untersuchungen in Hinblick auf den Steroidgehalt der Ovulationshemmer. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen der Östrogendosis und dem Risiko, an thromboembolischen Komplikationen zu erkranken.

Drill und Calhoun (1972) legten eine Übersicht zu prospektiven Studien vor, die zu anderen Resultaten geführt hatten. Die Morbiditätsrate bei oberflächlicher bzw. tiefer Venenthrombose und Lungenembolie liegt nach den Ergebnissen dieser Studien bei Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, nicht über derjenigen unbehandelter Frauen von 2.2 / 1000 / Jahr, sondern sogar darunter. Ferner wird die von Inman et al. (1970) etablierte Korrelation von Dosis und Risiko bestritten.

Vessey und Doll (1976) und Vessey (1978) werteten die Angaben zur Morbidität in zwei großen Studien zu verschiedenen Methoden der Kontrazeption aus. Bei 100 000 Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, fanden sich, verglichen mit gleich großen Kontrollgruppen von Frauen, die andere Methoden der Kontrazeption anwandten, 115 Krankenhauseinweisungen mehr. Dabei wurde bei 70 Frauen eine Venenthrombose diagnostiziert, bei 35 Patientinnen lag ein cerebraler Infarkt, in 10 Fällen ein Herzinfarkt vor.
Nach einem Bericht des Royal College of General Practitioners (1978) ist das Risiko für Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, an einer oberflächlichen bzw. tiefen Beinvenenthrombose zu erkranken, um den Faktor 2.14 bzw. 4.17 erhöht.

3. Pathogenese des Thrombosegeschehens

Für die Pathogenese des Thrombosegeschehens während Ovulationshemmereinnahme sind drei Aspekte von Bedeutung:

3.1 Veränderungen der Gefäßwand

Experimentell wurden Veränderungen des Gefäßwandretikulu
der Elastika und Dislokationen der Mukopolysaccharide zum
Lumen hin nachgewiesen (Ludwig, 1970). Diese Veränderunge
sind im arteriellen Schenkel stärker ausgeprägt und führe
möglicherweise zur Auslösung eines Kollagenkontaktes. All
dings haben hohe Östrogendosen einen protektiven Effekt a
die Gefäßbahn, eine experimentelles Analogon zur Situatio
in der Schwangerschaft, während welcher thrombotische Kom
plikationen seltener anzutreffen sind.

3.2 Strömungsverlangsamung

Durch eine Tonusverminderung der glatten Muskulatur von ve
nösen Gefäßen kommt es im Bereich des kleinen Beckens und
der unteren Extremität zur Zunahme der venösen Füllungska
pazität (Ludwig, 1970).

3.3 Erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes

Hierbei handelt es sich hauptsächlich um die Zunahme be-
stimmter Faktorenaktivitäten, die Stimulation der Haft- un
Aggregationsneigung der Thrombozyten und die Veränderung d
Konzentration bestimmter Inhibitoren.

Histochemische und strömungsdynamische Befunde bei Jugendliche
unter Hochwuchstherapie liegen nicht vor. Deshalb sei darauf v
wiesen, daß zwar die Anreicherung aktivierter Faktoren und die
venöse Stase die notwendige Bedingung für eine Thrombusbildung
ausmachen. Inwieweit jedoch eine Gefäßwandschädigung hinzutre
ten muß, ist umstritten. Indizien dafür, daß die Thrombusbil
dung auf unverändertem Endothel vonstatten gehen kann, sind vo
handen (Thomas, 1981). Wir gehen auf den folgenden Seiten im
Einzelnen auf den unter 3.3 genannten Aspekt ein.

4. Veränderungen des Gerinnungssystems durch östrogenhaltige Präparate

Die Untersuchungen über Veränderungen des Gerinnungssystems durch Ovulationshemmer haben zahlreiche, sich zum Teil widersprechende Resultate erbracht. Diese sind nciht zuletzt durch die Vielzahl der verwendeten Substanzen, die Dosierungsunterschiede und die mangelnde Standardisierung von Labormethoden bedingt. Wir geben im folgenden Abschnitt eine Übersicht der wichtigsten Befunde.

4.1 Intrinsic - System der Gerinnung

Die meisten Autoren fanden keine Veränderung der Gerinnungszeit und Rekalzifizierungszeit unter Ovulationshemmern, ebensowenig eine Zunahme des Prothrombinverbrauchs oder eine Verkürzung der PTT (Poller, 1978). Hingegen stellte Poller (1978) nach Ablauf von 6 Zyklen unter niedrig dosierten Östrogenpräparaten eine Verkürzung der PTT fest, und v. Kaulla & v. Kaulla (1970) fanden im Thrombinbildungstest verkürzte Zeiten schon nach wenigen Tagesdosen.
Im Thrombelastogramm, das neben dem Intrinsic - System auch die Plättchenfunktion, das Fibrinogen und die Fibrinolyse erfaßt, fanden sich Veränderungen, die denjenigen bei Patienten mit Venenthrombose ähnlich waren (Poller et al., 1968) oder glichen (v. Kaulla et al., 1971).

4.2 Extrinsic - System der Gerinnung

Verkürzungen der Thromboplastinzeit nach Quick wurden nur selten beobachtet, möglicherweise aufgrund ungenügender Sensitivität der Reagenzien gegenüber einer Faktorenerhöhung von VII und X (Poller, 1978).

4.3 Veränderungen einzelner Faktoren

Während Brakmann et al. (1970) keinerlei Veränderungen des Fibrinogens während Ovulationshemmereinnahme feststellen konnten, wurde von mehreren Autoren Erhöhungen (Poller, 19 oder starke Schwankungen (Ygge et al., 1969) beschrieben. Eine signifikante Erhöhung löslicher Fibrinkomplexe, die durch die Einwirkung kleiner Mengen von Thrombin auf Fibrinogen entstehen, ohne daß Faktor XIII aktiviert wird, spricht für eine Aktivierung des Gerinnungssystems durch die Östrogene (Davies & McNicol, 1978).
Während zu Faktor II unterschiedliche Angaben vorliegen, die meisten Autoren keine Veränderung von Faktor V feststellen konnten (Ygge et al., 1969; Poller, 1978), besteht weitgehende Einigkeit über eine Erhöhung der Faktoren VII und X (Poller & Thomson, 1966; Poller et al., 1977).
Ein östrogeninduzierter Anstieg von Faktor VIII, dem VIII RAg (Zimmerman & Meyer, 1981) und Faktor IX ist umstritten (Poller, 1978). Zur Laktationshemmung eingesetzte Östrogene verzögern die Normalisierung von Faktor VIII und IX post partum (v. Kaulla, 1976).
Faktor XI wird durch Östrogene nicht beeinflußt und für Faktor XII liegen sich widersprechende Ergebnisse vor (Poller, 1978).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß aus der Vielzahl der Einzelbefunde eine Tendenz zur Aktivierung des Extrinsic- und Intrinsicsystems der Gerinnung abzulesen ist. Am häufigsten wird über Erhöhung der Faktoren VII, X, II ind IX berichtet (Davies et al., 1976), und generell wird der Östrogenanteil der Präparate für diese Veränderungen angeschuldigt. Die stärkste Evidenz für eine Hyperkoagulabilität liefern aber weniger Einzelbestimmungen von Faktoren oder anderen Parametern, sondern vielmehr globale Erfassungsmethoden. Insbesondere die Ergebnisse des Thrombinbildungstests und die Veränderungen im Thrombelastogramm bei Frauen, die Ovulationshemmer nehmen, sprechen für die Inte

pretation der Einzelbefunde im Sinne einer Hyperkoagulabilität.

4.4 Thrombozyten

Neben den Gerinnungsvorgängen und den fibrinolytischen Mechanismen spielt die Aggregationsneigung der Blutplättchen bei der Thrombogenese eine wichtige Rolle. Krzywanek & Breddin (1974) fanden bei 54 - 78 % von insgesamt 148 Patienten eine gesteigerte Plättchenaggregation innerhalb von 6 Monaten vor dem Eintritt einer thromboembolischen Komplikation. Die Autoren messen einer wiederholt festgestellten, gesteigerten Plättchenaggregation den Status eines unabhängigen Risikofaktors für thromboembolische Episoden zu.

Die Plättchenaggregation ist unter Östrogen - Progestagengemischen gesteigert (Poller et al., 1969). Halberstadt et al. (1971) fanden bei 103 Frauen, die Lyndiol oder Eugynon einnahmen, in 72.8 % als pathologisch zu interpretierende Stufen 3 - 5 im PAT I nach Breddin. Bei unbehandelten Frauen betrug der Anteil 21.3 % in der Altersgruppe von 20 - 39 Jahren. Unsere Ergebnisse bei hochwuchsbehandelten Mädchen zeigen eine enge Übereinstimmung mit diesen Befunden. Pienkny (1968) fand eine gesteigerte Aggregationsneigung bei Gestagen - Medikation, nicht dagegen unter Östrogenen. Hingegen sahen Elkeles et al. (1968) Aggregationssteigerungen gleichermaßen unter Sequenz- wie auch Kombinationspräparaten. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Östrogene die gesteigerte Aggregationsneigung der Plättchen bewirken. Diese Wirkung ist eventuell durch eine Anstieg der Fibrinmonomere vermittelt. Aus unserer Untersuchung geht hervor, daß der Prozentsatz von Mädchen mit einer gesteigerten Plättchenaggregationsneigung in den Phasen alleiniger Östrogen- bzw. Progestagen -/ Östrogenmedikation etwa gleich hoch liegt (70.6 % - 72.8 %). Somit wird die Annahme bestätigt, daß der Östrogenanteil als der kausale Faktor für die erhöhte Aggregationsneigung zu betrachten ist.

5. Fibrinolyse

Zunächst sollen einige Befunde aufgeführt werden, die bei Frau-
en unter Ovulationshemmermedikation erhoben wurden. Sodann wird
ein Überblick zu den Aktivierungswegen der Fibrinolyse gegeben,
um im Zusammenhang die Funktion der Proteinase - Inhibitoren
und die globale Abstimmung von Hämostase und Fibrinolyse dis-
kutieren zu können.

5.1 Fibrinolytische Aktivität

Östrogene führen zu einem Anstieg des Plasminogen im Plas
ma (Ygge et al.,1969; Brakman et al., 1970; Hedlin, 1975).
Asbeck et al. (1971) fanden Konzentrationserhöhungen um
bis zu 60 % nach dreimonatiger Einnahme, die sowohl mit de
Euglobulinmethode (Ansatz auf erhitzten Rinderfibrinplatte
als auch mittles Immundiffusionstechnik nachzuweisen waren

Die spontane fibrinolytische Aktivität der Euglobulinfrak-
tion ist unter Ovulationshemmereinnahme verstärkt. Nach
Brakman et al. (1970) ist dieser Befund um die Zyklusmitte
herum ausgeprägt (Nachweis auf nicht erhitzten Fibrinplat-
ten). Asbeck et al. (1971) fanden eine Aktivitätszunahme
um das drei- bis vierfache unter Östrogen - Progestagenpra
paraten. Mit der Fibrinplattentechnik kann die Aktivität
des Plasminogenaktivators im Extrinsic - System und unter
Umständen auch indirekt dessen Konzentration erfaßt werden
(Brommer et al., 1981). Nilsson (1978) beobachtete eine ge
steigerte Synthese und Freisetzung des Plasminogenaktiva-
tors aus der Gefäßwand bei Frauen, die Ovulationshemmer ei
nehmen.

Diese Befunde indizieren eine gesteigerte Plasminogenpro-
duktion und damit eine Aktivierung des fibrinolytischen
Systems. Somit ergäbe sich unter Ovulationshemmermedikatio
eine deutlich andere Konstellation als vor einer venösen
Thrombose: Hierbei kann nämlich gerade eine Abnahme der fi

brinolytischen Aktivität angetroffen werden. Hedlin (1975) sieht denn auch in der Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität und des Plasminogens - vor dem Hintergrund eines vorübergehenden Fibrinogenanstiegs und eines gleichzeitigen Antithrombin III - Konzentrationsabfalls - eine Tendenz zur Herstellung des Gleichgewichts zwischen hämostatischen und fibrinolytischen Mechanismen und nicht etwa eine Störung des Equilibriums.

Allerdings müssen an dieser Stelle weitere Befunde in die Beurteilung des komplexen Geschehens einbezogen werden. Der von Howie et al. (1970) beschriebene Konzentrationsanstieg des α_2 - Antiplasmins unter Ovulationshemmern spricht gegen eine wirksame kompensatorische Aktivierung der fibrinolytischen Mechanismen (Poller, 1978). Andererseits fanden Lagrelius et al. (1978) bei Frauen, die Piperazinöstronsulfat in der Menopause erhielten, eine Abnahme des Antiplasmins und einen Anstieg des Plasminogens. Sie verweisen ebenso wie Poller (1978) darauf, daß erhöhte Plasminogenspiegel Ausdruck eines verminderten Verbrauchs des Proenzyms im Rahmen einer reduzierten fibrinolytischen Aktivität sein können.
Astedt et al. (1973) nahmen bei 31 Frauen, die Kombinationspräparate eingenommen und eine phlebographisch verifizierte Thrombose durchgemacht hatten, Biopsien an oberflächlichen Handvenen vor. Sie fanden mit der von Todd & Pandolfi beschriebenen Methode einen signifikant erniedrigten Gehalt an Plasminogenaktivator in der Venenwand sowie eine verminderte fibrinolytische Aktivität der Euglobulinfraktion nach venöser Stauung auf nicht erhitzten Fibrinplatten. Die Autoren konstatieren im Gegensatz zu Hedlin (1975) eine Störung des fibrinolytischen Systems.
Um die Wirkung der Proteinase - Inhibitoren auf die Gerinnung und Fibrinolyse während der Ovulationshemmereinnahme darstellen zu können, muß an dieser Stelle zunächst auf die Aktivierungsformen der Fibrinolyse eingegangen werden.

6. Aktivierungswege des fibrinolytischen Systems

Die fibrinolytische Aktivität der Euglobulinfraktionen, die au
Fibrinplatten gemessen wird, kann zum größten Teil mit C_1 - I
aktivator gehemmt werden. Dagegen ist die Restaktivität mit A
tikörpern gegen Gewebeaktivator blockierbar, der mit dem von
den Gefäßendothelien sezernierten Plasminogenaktivator iden-
tisch ist (Brommer et al., 1981). Ein vor der Blutentnahme an
gelegter venöser Stau erhöht die fibrinolytische Aktivität be
trächtlich. Dieser Aktivitätszuwachs ist nicht mit C_1-INA hem
bar und muß daher dem von den Gefäßendothelien abgegebenen Pl
minogenaktivator zugeschlagen werden. Dieser wird auch als
"Extrinsic" - Aktivator bezeichnet, während die durch C_1-INA
hemmbare Aktivität dem "Intrinsic" - Weg der Plasminogenak-
tivierung zugerechnet wird.
Niewiarowski & Prou-Wartelle stellten fest, daß die Euglobuli
lysezeit bei Patienten mit Faktor XII - Mangel gegenüber Nor-
malpersonen verlängert ist. Bei Patienten mit Thromboseneigung
wurde ein Fibrinolyseinhibitor aufgefunden, der den Faktor XI
inaktiviert. Eine Anzahl von Patienten mit einer Thrombose wie
sen einen IgG - Antikörper gegen Faktor XIIa auf (Brommer et
al., 1981). Im Zentrum des Intrinsic - Weges steht der Faktor
XII und weitere Elemente der Oberflächenaktivierung.

Die Oberflächenaktivierung läuft unter Beteiligung der Faktore
XII und XI, dem Plasma - Präkallikrein und einem hochmolekular
gewichtigen (HMW) - Kininogen ab. Auf negativ geladenen Ober-
flächen beschleunigt das HMW - Kininogen als Cofaktor die re-
ziproke proteolytische Aktivierung von Faktor XII und Präkalli
krein (Griffin, 1981). Kallikrein aktiviert den oberflächenge-
bundenen Faktor XII und Faktor XIIa aktiviert Präkallikrein.
Das HMW - Kininogen bindet Faktor XI, und innerhalb dieses an
die Oberfläche angelagerten Komplexes aktiviert der Faktor XII
den Faktor XI (Ogston, 1981).
Die Elemente der Oberflächenaktivierung sind bivalent. Faktor
XIIa, Kallikrein, HMW - Kininogen und Faktor XIa sind in der
Lage, beide Intrinsic - Wege (von Gerinnung und Fibrinolyse) i
Gang zu bringen (Collen, 1981).

7. Proteinase - Inhibitoren und ihre Beeinflussung durch Ovulationshemmer

7.1 C_1 - Inaktivator

Neben seiner bereits erwähnten Funktion im Komplementsystem ist der C_1-INA der wichtigiste Inhibitor von Kallikrein (McConnell, 1972). Darüberhinaus hemmt er die Faktoren VIIa und XIa. Der C_1-INA ist der wichtigste Inhibitor des Intrinsic - Weges der Fibrinolyse. Erhöhte Faktor XII - Spiegel und erniedrigte C_1-INA Konzentrationen unter Ovulationshemmern wurden von Gordon et al. (198[illegible] berichtet. Diese Beobachtung ist im Sinne einer Aktivierung des Intrinsic - Weges der Fibrinolyse zu interpretieren. Huisveld et al. (1981) stellten bei Sportlerinnen, die Äthinylöstradiol zur Kontrazeption einnahmen erhöhte Faktor XII- und Plasminogenspiegel in Kombination mit erniedrigten C_1-INA Konzentrationen fest. In einer weiteren Untersuchung (1982) fanden die Autoren bei Sportlerinnen, die Ovulationshemmer nahmen, erhöhte Präkallikrein- und Plasminogenspiegel. Nach Belastung wiesen diese Frauen gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Präkallikreinspiegel auf, während α_2 - Antiplasmin in beiden Gruppen erniedrigt war. Die Autoren sehen in der Erniedrigung des Präkallikreins die Folge einer verstärkten fibrinolytischen Aktivität. Dies wäre ein Indiz dafür, daß unter Ovulationshemmereinnahme eine gegenregulatorische Aktivität des Intrinsic - Weges in Gang kommt.

7.2 Antithrombin III / Heparin - Cofaktor

Das mit dem Heparin - Cofaktor identische Antithrombin III wird in den Endothelzellen der Gefäße und in der Leber synthetisiert (Chan & Chan, 1981). Im Vordergrund seiner Wirkung steht die antithrombotische Funk-

tion. Antithrombin III ist der wichtigste physiologische Inhibitor von Thrombin und Faktor Xa. Daneben inhibiert AT III die Faktoren XIIa, XIa, IXa und VIIa sowie Plasmin, Kallikrein, Trypsin und die Faktoren C_{1s} + C_{1r} des Komplementsystems (Heimburger & Karges, 1978). 50 bis 75 % der Wirkung auf Thrombin gehen von AT III aus, die Restwirkung ist dem α_1 - Antitrypsin und dem α_2 - Macroglobulin zuzuschreiben (Barrowcliffe, Thomas, 1981). Der kongenitale AT III - Mangel ist mit einer hohen Frequenz an thromboembolischen Komplikationen belastet (Davies & McNicol, 1978). Lechner et al. (1977) fanden bei Patienten mit Venenthrombose signifikant erniedrigte AT III - Werte (Konzentration und Aktivität). Ein Thrombosegeschehen kann bereits bei AT III - Werten im 2 - 3 Sigmabereich des Normalkollektivs auftreten.

Dessen Auslösung und Schweregrad geht der Konzentration bzw. der Aktivität des AT III im Plasma nicht streng parallel, sondern ist vielmehr auch von anderen Faktoren - wie zum Beispiel der Aggregationsneigung der Thrombozyten, der Koagulabilität des Blutes - abhängig.

Marx (1981) mißt der Relation des Gerinnungspotentials einerseits (speziell den Faktoren II, VII und X) und der Antithrombin - Aktivität andererseits besonderes Gewicht bei. Dieser Aspekt gewinnt gerade bei der Anwendung von Östrogenen zur Ovulationshemmung herausragende Bedeutung. Denn Östrogene bewirken in Abhängigkeit von der chemischen Struktur und der Dosis auch eine Aktivitätsverminderung des AT III. Bereits nach zehntägiger Einnahme tritt eine Verkürzung der Antithrombin III - Zeit um mehr als die Hälfte auf, nach 20 Tagen werden solche Werte erreicht, die bei chronisch Thrombosekranken zu finden sind; parallel dazu wird der Thrombinbildungstest pathologisch (v. Kaulla et al., 1971). Dieser Effekt ist bei Frauen, die 80 µg Mestranol zur Kontrazeption erhielten, ausgeprägter als bei denjenigen,

die 1.25 mg Premarin in der Menopause einnahmen (v. Kaulla, 1976).
Eine Thrombosemanifestation bei Ovulationshemmermedikation wird durch mehrere hämostaseologische Veränderungen begünstigt: Während sich die Aktivität des AT III verringert, nimmt die Produktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und die Aggregationsneigung der Thrombozyten zu. Der resultierenden Hyperkoagulabilität wirkt andererseits die Aktivierung des Fibrinolysesystems in bestimmten Maße entgegen (Plasminogenerhöhung).

V. Kaulla (1976) hebt die Bedeutung der AT III - Aktivitätsbestimmung hervor, um die Einwirkung der Östrogene auf das AT III erfassen zu können. Immunologische Methoden seien deshalb weniger geeignet, da sie lediglich über die Konzentration im Plasma, nicht aber über die gerinnungsmäßige Aktivität Aufschluß geben können. Nach Nagasawa et al. (1982) wird AT III an Östrogene gebunden und erleidet eine Konformationsänderung. Der Effekt ist dosisabhängig und führt in vitro zu einem Verlust der Fähigkeit, die thrombininduzierte Plättchenaggregation zu hemmen. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die in Ovulationshemmern enthaltene Östrogene zu einem Funktionsverlust und nicht etwa zu einer Synthesestörung des AT III führen.

Unsere Untersuchungsergebnisse der AT III-Konzentration und - Aktivität bei Mädchen während der hormonellen Wachstumsbremsung stimmen nicht mit den Befunden überein, die bei Frauen, welche Ovulationshemmer einnehmen, zu erheben sind. Wir konnten weder ein Konzentrationsnoch ein Aktivitätsabfall des AT III während der Hormonbehandlung nachweisen. Ob dieses Phänomen vom Typ des verabreichten Östrogens abhängig ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Für diesen Gesichtspunkt spricht, daß Muntean & Borkenstein (1981) bei Mädchen, die 0.5 mg Äthinylöstradiol zur Wachstumsbremsung erhielten, eine - statistisch allerdings nicht signifikante -

Erniedrigung der AT III - Konzentration fanden. Die von v. Kaulla (1976) ermittelte unterschiedlich starke Beeinflussung der AT III - Zeiten durch Mestranol bzw. Premarin wurde oben erwähnt.

7.3 α_1 - Antitrypsin

Wie bereits ausgeführt, sind das α_1 - At und das α_2 - Macroglobulin für 25 - 50 % der Antithrombinwirkung verantwortlich. α_1 - At hemmt daneben auch Plasmin, Trypsin und Chymotrypsin, vor allem aber inhibiert es den Faktor XI. Die Hemmwirkung übersteigt diejenige des C_1-INA (Heck & Kaplan, 1974). Während de Boer et al. (1979) erniedrigte Konzentrationen von α_1 - At und α_2 - Macroglobulin bei Patienten mit tiefer Venenthrombose bzw. Lungenembolie fanden, bewirkt die Gabe von Ovulationshemmern einen Konzentrationsanstieg der beiden Inhibitoren.

Dieses unterschiedliche Verhalten der Inhibitorenkonzentrationen legt den Gedanken nahe (Poller, 1978), daß es sich bei der Konzentrationserhöhung von α_1 - At bzw. α_2 Macroglobulin im Verlauf der Ovulationshemmermedikation um einen kompensatorischen Mechanismus zur AT III - Aktivitätsverminderung handeln könnte.

Während wir bei den mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen einen Anstieg des α_1 - Antitrypsin in jedem einzelnen Fall feststellen konnten, und der ermittelte Wert bei 7 Mädchen über 300 mg/dl lag, so blieb andererseits doch der AT III - Aktivitätsabfall aus. Die Hypothese Pollers kann in diesem Zusammenhang folglich keine Gültigkeit besitzen.

8. Thromboembolierisiko

Das Thromboembolierisiko, das mit zunehmendem Alter ansteigt, beträgt in der Altersgruppe der 15 - 19 jährigen 10 pro 100 000 (v. Kaulla, 1976). Schon durch diese Abhängigkeit des Risikos vom Alter besteht für die von uns untersuchte Gruppe von Patienten ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Vergleichskollektiv von mit Kontrazeptiva behandelten Frauen. Andererseits werden im Verlauf der hormonellen Wachstumsbremsung vielfach höhere Dosen an Östrogenen im Vergleich zur Ovulationshemmermedikation verabreicht. Bisher wurde im Zusammenhang der Hochwuchstherapie nur über sehr wenige Fälle von Thrombosekomplikationen berichtet (Endokrinologie - Informationen, 1982). Weil das altersabhängige Risiko niedrig und die Zahl der Hochwuchspatienten relativ klein ist, kann der geringen Angabe von Komplikationen jedoch kaum Bedeutung zugemessen werden.

Systematische Untersuchungen zu Gerinnungsparametern während der hormonellen Wachstumsbremsung fehlen weitgehend. Muntean & Borkenstein (1980) legten eine Untersuchung zu allerdings nur 8 hochwüchsigen Mädchen vor, die mit täglich 0.5 mg Äthinylöstradiol behandelt wurden. Danach waren Fibrinogen, Faktor II und Faktor X signifikant erhöht. Während Faktor VIII unverändert blieb, stieg das Faktor VIII - assoziierte Antigen signifikant an. Das AT III, das immunologisch bestimmt wurde, war erniedrigt, wobei 2 Mädchen sehr niedrige Konzentration von 17.4 mg/dl bzw. 16.5 mg/dl aufwiesen. Die Thrombinzeit, die PTT und die Thromboplastinzeit waren verkürzt. Die Thrombozytenaggregationsneigung war gesteigert.

Von diesem Ergebnis weichen die von uns zu denselben Parametern erhobenen zum Teil beträchtlich ab. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Muntean & Borkenstein fanden wir keinen Anstieg des Fibrinogens und des F VIII RAg sowie keine Konzentrations- oder Aktivitätsverminderung des AT III. Darüberhinaus konnten wir feststellen, daß sowohl das Antichy-

motrypsin wie auch der C_1-INA während der Therapie im Norm-
bereich verblieben. Jedoch war ein konstanter Anstieg des
α_1-At zu registrieren, dessen Ursache der Abklärung harrt.
Die Untersuchung der Plättchenaggregationsneigung hingegen
gab weitgehend gleichlautende Ergebnisse. Auch wir konnten
Kollektiv der behandelten Mädchen deutliche Veränderungen
genüber Mädchen vor und nach Therapie nachweisen. Unsere Er-
gebnisse bei nichtbehandelten Mädchen im PAT III stimmen mi
denjenigen überein, die Breddin et al. (1976) zu einem Nor-
malkollektiv vorgelegt haben. Die relativen Häufigkeiten
einer gesteigerten Aggregationsneigung bei Mädchen während
der Behandlung liegen in dem Bereich, den Halberstadt et a
(1971) für ein Kollektiv von Frauen, die Ovulationshemmer
nahmen, ermittelt haben. Eine stark gesteigerte Aggregation
neigung fanden wir bei 64 % der Patienten während hormonell
Wachstumsbremsung.
Was die Plättchenaggregationsneigung anbetrifft, besteht a
keinerlei Unterschied in der Östrogenwirkung im Rahmen der
Kontrazeption einerseits und der hormonellen Wachstumsbrem-
sung andererseits.

Keine analoge Konstellation konnte für einen zweiten Ri-
sikofaktor, die AT III - Aktivitätsverminderung nachgewiese
werden, die für die Ausprägung einer Hyperkoagulabilität im
Zusammenhang mit einer gesteigerten Produktion von Gerinnun
faktoren entscheidend ist. Da es sich beim AT III um den wi
tigsten Inhibitor des Gerinnungsablaufes handelt, darf ver-
mutet werden, daß das Thromboembolierisiko bei hormoneller
Wachstumsbremsung mit konjugierten Östrogen geringer zu ver
anschlagen ist als bei der mit Äthinylöstradiol durchge-
führten Therapie.
Diese These wird gestützt durch die Auffassung von Muntean
Borkenstein (1980), daß insgesamt das Muster der Veränderun
gen von Laborparametern im Verlauf einer Behandlung mit
Äthinylöstradiol stärker im Sinne einer Hyperkoagulabilität
ausgeprägt sei, als dies bei Frauen, die Ovulationshemmer
einnehmen, beobachtet werden kann.

Den Effekt östrogenhaltiger Kontrazeptiva auf das fibrinolytischen Systems haben wir oben diskutiert. Befunde, die für eine gesteigerte Aktivität im Intrinsic - bzw. Extrinsic -Weg der Fibrinolyse sprechen, liegen vor. Möglicherweise sind diese als kompensatorische Mechanismus (Hedlin, 1975) zur Hyperkoagulabilität zu begreifen. Wir konnten bei den von uns untersuchten Mädchen während der hormonellen Wachstumsbremsung jedoch keine Konzentrationserniedrigung des C_1-INA nachweisen.
Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß unter der Gabe von konjugierten Östrogen im Gegensatz zur Ovulationshemmermedikation keine Aktivierung des Intrinsic - Weges der Fibrinolyse erfolgt. Sieht man in der Aktivierung einen Kompensationsvorgang, so liegt die Überlegung nahe, daß die Tendenz zur Hyperkoagulabilität bei hormoneller Wachstumsbremsung mit konjugierten Östrogen nicht in dem Maße besteht wie bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen. Zudem ist bei diesen die altersabhängige Veränderung der Gefäßbahn im Sinne der Arteriosklerose zu berücksichtigen. Endothelveränderungen können zu einer Stimulation der Plättchen, zu ihrer Umwandlung in "Reizformen" und zur Aggregation führen. Die Freisetzung von Inhaltsstoffen der Thrombozyten (unter anderem von Plättchenfaktor 3, einem intravasalen Gerinnungsaktivator) trägt im Zusammenhang der Interaktion der Plättchen und des plasmatischen Gerinnungssystems zur Thrombusentstehung bei (Breddin & Krzywanek, 1981). Mit diesem das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöhenden Faktor ist bei der Altersgruppe der Mädchen, die sich einer hormonellen Wachstumsbremsung unterziehen, nicht zu rechnen.

Weitere Untersuchungen zum Verhalten des fibrinolytischen Systems bei hormoneller Wachstumsbremsung sind jedoch notwendig, um detaillierte Erkenntnisse besonders über Veränderungen des Extrinsic - Weges und des Antiplasmins gewinnen zu können. Im Zusammenhang mit der Erfassung des Verhaltens plasmatischer Faktoren, speziell des Prothrombinkomplexes, wird dann eine exakte Einschätzung des Thromboembolierisikos möglich sein.

Zusammenfassend läßt sich feststellen , daß die in dieser Arbeit kompilierten Ergebnisse nicht den Schluß zulassen ,daß eine Gefährdung im Sinne eines Thromboembolierisikos im Rahmen der Hochwuchstherapie zu vernachlässigen sei.
Immerhin war bei den mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen eine stark gesteigerte Plättchenaggregation und ein α_1 - At - Konzentrationsanstieg nachweisbar, Veränderungen also, welche auch bei Frauen auftreten, die Ovulationshemmer einnehmen. Die Indikation zur hormonellen Wachstumsbremsung muß demnach streng gestellt werden. Anamnestisch ist besonder Wert auf die Erfassung eines erblichen Thromboembolierisikos zu legen, um zum Beispiel einen hereditären AI III - Mangel ausschließen zu können. Vor Einleitung der Behandlung ist ei Plättchenaggregationstest und unter Umständen die Bestimmung der AT III - Aktivität durchzuführen.

VI. Zusammenfassung

29 Mädchen und 5 Jungen, die sich wegen eines konstitutionellen Hochwuchses in Behandlung befanden, wurden auf mögliche Gerinnungsstörungen untersucht, die zu thromboembolischen Komplikationen beitragen können. Die Therapie wurde mit konjugierten Östrogen (7.5 mg/d) bei Mädchen bzw. mit Depot - Testosteron (1000 mg / Monat) bei Jungen durchgeführt.
Bei 16 Mädchen wurde vor der Therapie Blut entnommen; die zweite Untersuchung erfolgte nach mindestens dreimonatiger Therapiedauer. 13 Mädchen wurden während der Behandlung untersucht, und die zweite Blutentnahme fand dann drei Monate nach Therapieende statt.
Aus beiden Gruppen wurden so insgesamt 58 Proben gewonnen, 29 von mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen und weitere 29 Proben von unbehandelten Mädchen vor bzw. nach der Therapie.

5 Jungen wurde während und 12 Wochen nach Beendigung der Therapie Blut entnommen.

Wir fanden bei den Mädchen während der Therapie eine stark gesteigerte Plättchenaggregationsneigung im PAT III mit einer relativen Häufigkeit von 64 %. Diese Veränderung erwies sich als östrogenbedingt und stimmt überein mit entsprechenden Untersuchungen der Plättchenaggregationsneigung bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen. Die gesteigerte Plättchenaggregationsneigung kann als unabhängiger Risikofaktor für die im Rahmen der hormonellen Kontrazeption erhöhte Morbiditätsrate an thromboembolischen Komplikationen angesehen werden.

Das Fibrinogen zeigte bei den Mädchen während der Therapie keine Veränderung. Entsprechende Befunde wurden auch bei Frauen erhoben, die Ovulationshemmer einnehmen. Auch der C_1 - Inaktivator, das Faktor VIII - assoziierte Antigen und das Antichymotrypsin erwiesen sich während der Therapie als unverändert.

Dagegen beobachteten wir einen konstanten - und aus diesem Grunde östrogenbedingten - Anstieg des α_1 - Antitrypsins bei den Mädchen während der Behandlung. In 24 % der Fälle lag die Konzentration jenseits von 300 mg/dl. α_1 - Antitrypsin ist unter anderem ein Thrombininhibitor. Erhöhte Spiegel sind bei Ovulationshemmermedikation im Zusammenhang mit einer Aktivitätsabnahme des Antithrombin III beobachtet worden.

Im Gegensatz zu den Befunden, die bei Ovulationshemmereinnahmen und bei hormoneller Wachstumsbremsung mit Äthinylöstradiol erhoben wurden, fanden wir weder eine Konzentrations-, noch eine Aktivitätsverminderung des Antithrombin III in der mit konjugierten Östrogenen behandelten Gruppe. Da Antithrombin III der wichtigste Inhibitor der Gerinnungsabläufe ist und seine Aktivitätsverminderung zusammen mit einer gesteigerten Produktion von Gerinnungsfaktoren und einer Hyperaggregationsneigung der Thrombozyten bei der Thrombogenese eine entscheidende Rolle spielt, kommen wir zu folgendem Ergebnis:
Unseres Erachtens ist das Thromboembolierisiko bei hormoneller Wachstumsbremsung mit konjugierten Östrogenen geringer zu veranschlagen als bei der mit Äthinylöstradiol durchgeführten Behandlung bzw. im Verlauf der Einnahme von Ovulationshemmern bei erwachsenen Frauen. Die Veränderung der Laborparameter, die bei der Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses mit Äthinylöstradiol eine Hyperkoagulabilität induzieren, sind zum Teil stärker ausgeprägt, als dies im Verlauf der hormonellen Kontrazeption bei erwachsenen Frauen zu beobachten ist. Zusätzlich tragen bei dieser die altersbedingten Gefäßveränderungen (Arteriosklerose) zu einer wesentlichen Erhöhung des Thromboembolierisikos bei.

Für diese unsere Auffassung spricht auch, daß wir eine Aktivitätssteigerung im Intrinsic - Weg der Fibrinolyse, wie sie unter Ovulationshemmereinnahme auftritt, bei den mit konjugierten Östrogenen behandelten Mädchen nicht nachweisen konnten. Der C_1 - Inaktivator blieb während der Therapie unverändert.

Bei den 5 untersuchten Jungen fiel in drei Fällen eine stark gesteigerte Plättchenaggregationsneigung während der Therapie auf. Einer möglichen Einwirkung des Testosterons auf die Thrombozyten muß weiter nachgegangen werden. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten keinerlei Veränderung während der Therapie.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwei der untersuchten Parameter bei Mädchen während der Behandlung Veränderungen zeigten, welche ebenso bei Frauen auftreten, die Ovulationshemmer einnehmen (Plättchenaggregation, α_1 - Antitrypsin). Alle anderen Parameter - insbesondere aber das Antithrombin III - wiesen diese Tendenz nicht auf. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu den Befunden, die bei der hormonellen Wachstumsbremsung mit Äthinylöstradiol erhoben wurden.

Wenn das Risiko thromboembolischer Komplikationen bei der hormonellen Wachstumsbremsung mit konjugierten Östrogenen auch geringer zu veranschlagen ist als im Verlauf der Behandlung mit Äthinylöstradiol bzw. der hormonellen Kontrazeption bei erwachsenen Frauen, so scheint uns dennoch eine strenge Handhabung der Indikation zur Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses geboten.

Besonderer Wert muß auf die anamnestische Erfassung einer erblichen Thrombosetendenz gelegt werden. Vor Beginn der Therapie ist ein Plättchenaggregationstest und eventuell die Bestimmung der Antithrombin III - Aktivität duchzuführen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abilgaard, U.:
   Antithrombin III: Klinik und Methodik
   Laboratoriumsblätter 27, 124 (1977)

2. Almquist, S.; Ikkos, D.; Luft, R.:
   Studies on sulfation factor (SF). Activity in human serum. The effect of oestrogen and x-ray therapy on serum activity in acromegaly
   Acta endocr. 37, 138 (1961)

3. Asbeck, F.; Lechler, E.; van De Loo, J.:
   Das Verhalten des fibrinolytischen Systems unter Östrogen-Gestagen-Kombinationen
   Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 49, 133 (197

4. Astedt, B. ; Isacson, S.; Nilsson, I. M.; Pandolfi, M.:
   Thrombosis and oral contraceptives: Possible predisposition
   Brit. med. J. 4, 631 (1973)

5. Barrowcliffe, T. W.; Thomas, D. P.:
   Antithrombin III and heparin
   In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P., eds.: Haemostasis and thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. 712 (1981)

6. Becker, W.:
   Methode der qualitativen und quantitativen Immunelektrophorese
   Behring Werke AG, Marburg, o. J.

7. Bennett, B.:
   Haemophilia and von Willebrand's disease
   In: Ogston, D.; Bennett, B., eds.: Haemostasis: biochemistry, physiology, and pathology, Wiley, London 230 (1977)

8. Bierich, J. R.:
   Zur Östrogenbehandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen
   Mschr. Kinderheilk. 123, 327 (1975)

9. Bierich, J. R.:
   Hochwuchs
   Mschr. Kinderheilk. 127, 551 (1979)

10. Blunck, W.:
Zusammenfassung der abschließenden Diskussion des Podiums-Gesprächs über die Behandlung des Hochwuchses
Mschr. Kinderheilk. 123, 330 (1975)

11. de Boer, A. C.; van Riel, L. A. M.; Ottolander, G. J. H.:
Measurement of antithrombin III, α_2 - macroglobulin, and α_1-antitrypsin in patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism
Thrombos. Res. 15, 17 (1979)

12. Brakman, P.; Sobrero, A. J.; Astrup, T.:
Effects of different systemic contraceptives on blood fibrinolysis
Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 187 (1970)

13. Brämswig, J. H.; Schellong, G.; Borger, H.-J.; Breu, H.:
Testosterontherapie hochwüchsiger Jungen
Dtsch. med. Wschr. 106, 1656 (1981)

14. Breddin, K.; Grun, H.; Krzywanek, H. J.; Schremmer, W. P.:
Zur Messung der "spontanen" Thrombozytenaggregation, Plättchenaggregationstest III. Methodik
Klin. Wschr. 53, 81 (1975)

15. Breddin, K.; Grun, H.; Krzywanek, H. J.; Schremmer, W. P.:
On the measurement of spontaneous platelet aggregation. The platelet aggregation test III. Methods and first clinical results
Thrombos. Haemostas. 35, 669 (1976)

16. Breddin, K.; Krzywanek, H. J.:
Thrombozytär bedingte Thrombosebereitschaft
In: Vinazzer, H., ed.: Thrombose und Embolie. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 134, Springer, Berlin u. a., 43 (1981)

17. Brommer, E. J. P.; Brakman, P.; Haverkate, F.; Kluft, C.; Traas, D.; Wijngaards, G.:
Progress in fibrinolysis
In: Poller, L., ed.: Recent advances in blood coagulation, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a., 125 (1981)

18. Brook, C. G. D.:
Practical pediatric endocrinology
Academic press, London u. a., 57 (1978)

19. Butenandt, O.:
Zur Bestimmung der prospektiven Endgröße
Kinderarzt 8, 1025 (1978)

20. Canguilhem, G.:
Das Normale und das Pathologische
Hanser, München, 106 (1974)

21. Chan, T. K.; Chan, V.:
Antithrombin III, the major modulator of intravascula
coagulation, is synthesized by human endothelial cel
Thrombos. Haemostas. 46 (2), 504 (1981)

22. Clauss, A.:
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmu
des Fibrinogens
Acta haemat. 17,237 (1957)

23. Collen, D.:
Natural inhibitors of haemostasis, with particular
reference to fibrinolysis
In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P.: Haemostasis and thro
bosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a.,
225 (1981)

24. Crawford, J. D.:
Excessively tall stature in adolescent girls
In: Gellis, S. S.; Kagan, B. M., eds.: Current pediat
therapy, Saunders, Philadelphia, 306 (1973)

25. Davies, J. A.; Fieldhouse, G.; McNicol, G. P.:
The effects of therapy with oestriol succinate and
ethinyl oestradiol on the haemostatic mechanism in
post-menopausal women
Thrombos. Haemostas. 35, 403 (1976)

26. Davies, J. A.; McNicol, G.P.:
Blood coagulation in pathological thrombus formation
and the detection in blood of a thrombotic tendency
Brit. med. Bull. 34, 113 (1978)

27. Davies, J. A.; McNicol, G. P.:
Detection of a prethrombotic state
In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P., eds.: Haemostasis
and thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a
593 (1981)

28. Degenhardt, A.; Soff, M.; Boxan, A.; Kollmann, F.:
Psychische Korrelate und Wechselwirkungen der hormonellen Wachstumsbremsung
Arbeiten aus dem Institut für Psychologie, Frankfurt, No 1 (1982)

29. Drill, V. A.; Calhoun, D. W.:
Oral contraceptives and thromboembolic disease
J. Amer. med. Ass. 219, 593 (1972)

30. Elkeles, R. S.; Hampton, J. R.; Mitchell, J. R. A.:
Effect of oestrogens on human platelet behaviour
Lancet 2, 315 (1968)

31. Endokrinologie - Informationen
Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1, 15 (1982)

32. Esteves, P. E.; Bierich, J. R.:
Testosterone therapy in boys with tall stature
ESPE - Meeting, Ulm (1979)

33. Forbes, C. D.; Pensky, J.; Ratnoff, O. D.:
Inhibition of activated Hageman factor and activated plasma thromboplastin antecedent by purified serum C $\bar{1}$ inactivator
J. Lab. clin. Med. 76, 809 (1970)

34. Gaffney, P. J.:
The biochemistry of fibrinogen and fibrin degradation products
In: Ogston, D.; Bennett, B., eds.: Haemostasis: biochemistry, physiology, and pathology, Wiley, London, 105 (1977)

35. Gidion, R.:
Excessives Längenwachstum - ein gelöstes Problem?
Ärztl. Kosmetol. 2, 97 (1975)

36. Gordon, E. M.; Ratnoff, O. D.; Saito, H.; Donaldson; V. H.; Pensky, J.; Jones, P. K.:
Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor titers, and decreased C$\bar{1}$ esterase inhibitor titers in women taking contraceptives
J. Lab. clin. Med. 96, 762 (1980)

37. Göretzlehner, G.; Rudolf, K.:
Therapie des konstitutionell-hereditären Hochwuchses mit Östrogenen
Z. ärztl. Fortbild. 74, 465 (1980)

38. Greenblatt, R. B.; McDonough, P. G.; Mahesh, V. B.:
Estrogen therapy in inhibition of growth
J. clin. Endocr. 26, 1185 (1966)

39. Griffin, H. J.:
The contact phase of blood coagulation
In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P., eds.: Haemostasis and thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a. 84 (1981)

40. Halberstadt, E.; Römer, E.; Stein, W.:
Plättchen-Aggregation unter hormonalen Kontrazeptiva
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 49, 147 (1971)

41. Hanker, J. P.; Schellong, G.; Schneider, H. P. G.:
The functional state of the hypothalamo - pituitary axis after high-dose oestrogen therapy in excessively tall girls
Acta endocr. 91, 19 (1979)

42. Heck, L. W.; Kaplan, A. P.:
Substrates of Hageman factor
J. exp. Med. 140, 1615 (1974)

43. Hedlin, H. M.:
The effect of oral contraceptive oestrogen on blood coagulation and fibrinolysis
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33,370 (1975)

44. Heimburger, H.; Karges, H. E.:
Antithrombin III: Bestimmung im Schnelltest
Laboratoriumsblätter 28, 65 (1978)

45. Hellinga, G.:
Suppression of excessive growth in girls
Proceedings of the Society for Endocrinology
J. Endocr. 37, I (1967)

46. Howie, P. W.; Mallinson, A. C.; Prentice, C. R. M.; Horne, C. H. W.; McNicol, G. P.:
Effect of combined oestrogen - progestagen oral contraceptives, oestrogen and progestagen on antiplasmin and antithrombin activity
Lancet 2, 1329 (1970)

47. Huisveld, I. A.; Hospers, J. E. H.; Bouma, B. N.; Zevenbergen, J. L.; Bernink, M. J. E.; Erich, W. B. M.:
The effect of exercise and oral contraceptive agents on haemostatic and fibrinolytic mechanisms in trained athletes
Thrombos. Haemostas. 46, 112 (1981)

48. Huisveld, I. A.; Hospers, J. E. H.; Bouma, B. N.; Erich, W. B. M.:
Changes in fibrinolytic activity resulting from oral contraceptive medication, exercise, and haemoconcentration
In: Fritz, H., ed.: Recent progress on cinins, Birkhäuser, Basel u. a., 676 (1982)

49. Inman, W. H.; Vessey, M. P.:
Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age
Brit. med. J. 2, 193 (1968)

50. Inman, W. H.; Vessey, M. P.; Westerholm, B.; Engelund, A.:
Thrombotic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs
Brit. med. J. 2, 203 (1970)

51. Job, J.-C.; Joab, N.:
Traitement oestrogénique de l'excès de taille chez les jeunes filles
Arch. franc. Pédiat. 31, 437 (1974)

51. John, G.; Schellong, G.:
Östrogentherapie hochwüchsiger Mädchen
Mschr. Kinderheilk. 128, 545 (1980)

52. von Kaulla, E.; von Kaulla, K. N.:
Oral contraceptives and low antithrombin III activity
Lancet, 1, 36 (1970)

53. von Kaulla, E.; Droegemueller, W.; von Kaulla, K. M.:
Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva und Östrogenen auf die Antithrombin III-Aktivität und andere Gerinnungsparameter
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 49, 113 (1971)

54. von Kaulla, K. N.:
Östrogene und Blutgerinnung
Triangel 15, 9 (1976)

55. Kemperdick, H. F.:
Skelettalter - Bestimmung bei Kindern mit normalem und abweichendem Wachstumsverlauf
Fortschr. Med. 99, 152 (1981)

56. Krzywanek, H. J.; Breddin, K.:
Further evidence that enhanced spontaneous platelet aggregation is a risk factor in the occurence of thro boembolic complications in vascular disease
Excerpta Medica International Congress Series, 357, Amsterdam, 354 (1974)

57. Lagrelius, A.; Lunell, N.-O.; Blombäck, M.:
Natural oestrogen in the female climacteric-influence on blood coagulation and fibrinolysis
Thrombos. Haemostas. 40, 532 (1978)

58. Laurell, C. B.:
Quantitative estimation of proteins by electrophoresi in agarose gel containing antibodies
Analyt. Biochem. 15, 45 (1966)

59. Laurell, C. B.:
Electroimmunoassay
Scand. J. clin. Lab. Invest. 29, Suppl. 124, 21 (19

60. Laurell, C. B.; Jeppsson, J. O.:
Protease inhibitors in plasma
In: Putnam, F. W., ed.: The plasma proteins, Academic Press, New York u. a., I, 212 (1975)

61. Lauritzen, C.:
Der Hochwuchs junger Mädchen
Sexualmedizin 5, 223 (1974)

62. Lechner, K.; Thaler, E.; Niessner, H.; Nowotny, C.; Partsc H.:
Antithrombin III - Mangel und Thromboseneigung
Wien. klin. Wschr. 7, 215 (1977)

63. Ludwig, H.:
Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen
Gynäkologe 4, 195 (1970)

64. Ludwig, H.:
Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnun Kreislauf und Stoffwechsel
Internist 13, 286 (1972)

65. Mancini, G.; Carbonara, A. O.; Heremans, J. F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)

66. Marx, R.:
Antithrombin III. Praktische Bedeutung und neues therapeutisches Prinzip
Therapiewoche 31, 4295 (1981)

67. McConnell, D. J.:
Inhibitors of kallicrein in human plasma
J. clin. Invest. 51, 1611 (1972)

68. Muntean, W.; Borkenstein, M.:
Haemostatic changes in tall girls treated with high doses of ethinyloestradiol
Europ. J. Pediat. 134, 245 (1980)

69. Nagasawa, H.; Kim, B. K.; Steiner, M.; Baldini, M. G.:
Inhibition of thrombin-neutralizing activity of antithrombin III by steroid hormones
Thrombos. Haemostas. 47 (2), 157 (1982)

70. Nilsson, J. M.:
Effect of drugs on activator synthesis and release
In: Davidson, J. F.; Rowan, R. M.; Samama, M. M.; Desnoyer, P. C.,eds.: Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis 3, Raven Press, New York, 77 (1978)

71. Ogston, D.:
Contact activation of coagulation
In: Poller, L., ed.: Recent advances in blood coagulation, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a., 109 (1981)

72. Osther, K.; Linnemann, R.:
Measurement of C_1-inactivator
Acta path. microbiol. scand. B 81, 2, 271 (1973)

73. Pander, U. M.:
Untersuchungen über das Verhalten von Faktor VIII - assoziiertem Antigen, Plättchenretention und Thrombozytenaggregation
Inaug. Diss. Frankfurt/M. (1979)

74. Pienkny, W. J.:
Beeinflussen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten?
Inaug. Diss. Frankfurt/M. (1968)

75. Poller, L.; Thomson, J. N.:
Clotting factors during oral contraception: Further report
Brit. med. J. 2, 23 (1966)

76. Poller, L.; Tabiowo, A.; Thomson, J. M.:
Effects of low-dose oral contraceptives on blood coagulation
Brit. med. J. 3, 218 (1968)

77. Poller, L.; Priest, C. M.; Thomson, J. M.:
Platelet aggregation during oral contraception
Brit. med. J. 4, 273 (1969)

78. Poller, L; Thomson, J. M.; Coope, J.:
Conjugated equine oestrogens and blood clotting: a follow-up report
Brit. med. J. 1, 935 (1977)

79. Poller, L.:
Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis
Brit. med. Bull. 34, 151 (1978)

80. Prader, A.; Zachmann, M.:
Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones
Pediatrics 62, 1202 (1978)

81. von Puttkamer, K.; Bierich, J. R.; Brugger, F.; Hirche, W.; Schönberg, D.:
Östrogentherapie bei Mädchen mit konstitutionellem Hochwuchs
Dtsch. med. Wschr. 102, 983 (1977)

82. Reeser, H. M.; Heremans, G. F. P.; v. Gelderen, H. H.:
Reduction of adult height in tall girls
Europ. J. Pediat. 132, 37 (1979)

83. Refetoff, S.; Frank, P. H.; Roubebush, C. P.; De Groot, L.
Evaluation of pituitary function
In: De Groot, L. J., ed.: Endocrinology, Grune & Stra
ton, New York u. a., I, 175 (1979)

84. Róka, L.:
Antithrombin
In: Aktuelle Diagnostik
Boehringer, Mannheim (1977)

85. The Royal College of General Practitioners:
Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins
J. roy. Col. gen. Practit. 28, 393 (1978)

86. Schoen, E. J.; Solomon, I. L.; Warner, O.; Wingerd, J.:
Estrogen treatment of tall girls
Amer. J. Dis. Child. 125, 71 (1973)

87. Schneemann, K.; Schambach, H.; Müller, E.:
Psychosoziale Aspekte bei hochwüchsigen Mädchen mit therapeutisch induzierter frühnormaler Pubertät
Ärztl. Jugendkd. 72, 100 (1981)

88. Sobrinho, L. G.; Kase, N.; Grunt, J. A.:
Changes in adrenocortical function of patients with gonadal dysgenesis after treatment with estrogens
J. clin. Endocr. 33, 110 (1971)

89. Steendijk, R.:
Nebenwirkungen
Mschr. Kinderheilk. 123, 329 (1975)

90. Stolecke, H.:
Sexualhormonbehandlung zur Bremsung übermäßigen Längenwachstums junger Mädchen
Dtsch. med. Wschr. 102, 1002 (1977)

91. Stöver, B.; Kollmann, F.:
Ergebnisse der Behandlung hochwüchsiger Mädchen mit conjugierten Östrogenen
Monatsschr. Kinderheilk. 130, 36 (1982)

92. Stöver, B.:
Skelettalter und prospektive Endgrößenbestimmung. Eine vergleichende Bewertung nach Tanner, Greulich-Pyle / Bayley - Pinneau bei minderwüchsigen und hochwüchsigen deutschen Kindern. 16. Tagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie, Krefeld (1979)

93. Tanner, J. M.; Whitehouse, R. H.; Marshall, W. A.; Carter, B. S.:
Prediction of adult height from height, bone age, and occurence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height
Arch. Dis. Childh. 50, 14 (1975)

94. Thomas, D. P.:
Pathogenesis of venous thrombosis
In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P.; eds.: Haemostasis and thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a., 637 (1981)

95. Vessey, M. P.; Doll, R.:
Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease
Brit. med. J. 2, 199 (1968)

96. Vessey, M. P.; Doll, R.:
Evaluation of existing techniques. Is the "pill" safe enough to continue using?
Proc. roy. Soc. B 195, 69 (1966)

97. Vessey, M. P.:
Contraceptive methods: Risks and benefits
Brit. med. J. 3, 721 (1978)

98. Vinazzer, H.:
Photometric assay of antithrombin III with chromogeni substrate
Haemostasis 4, 101 (1975)

99. Wagner, K. D.:
Zur psychosozialen Situation hochwüchsiger Mädchen und Frauen
Ärztl. Jugendkd. 71, 130 (1980)

100. Wettenhall, H. N. B.; Cahill, C.; Roche; A. F.:
Tall girls: A survey of 15 years of management and treatment
J. Pediat. 86, 602 (1975)

101. Wiedemann, E.; Schwartz, E.:
Suppression of growth hormone - dependent human serum sulfation factor by estrogen
J. clin. Endocr. 34, 51 (1972)

102. Whitelaw, J.:
Experiences in treating excessive height in girls with cyclic oestradiol valerate
Acta endocr. 54, 473 (1967)

103. Ygge, J.; Brody, S.; Korsan-Bengtsen, K.; Nilsson, L.:
Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives
Amer. J. Obstet. Ganec. 104, 87 (1969)

104. Zachmann, M.; Prader, A.:
Großwuchs
In: v. Harnack, G. A., ed.: Therapie der Krankheiten des Kindesalters, Springer, Berlin u. a., 44 (1976)

105. Zachmann, M.; Fernandez, A.; Mürset, G.; Guehm, H. E.; Prader, A.:
Testosterone treatment of excessively tall boys
J. Pediat. 88, 116 (1976)

106. Zimmerman, T. S.; Meyer, D.:
Structure and function of factor VIII - von Willebrand-factor
In: Bloom, A. L.; Thomas, D. P., eds.: Haemostasis and thrombosis, Churchill Livingstone, Edinburgh u. a., 111 (1981)

Diese Arbeit wurde durch eine besonders enge Kooperation zwischen dem Zentrum der Kinderheilkunde und der Abteilung für Angiologie im Zentrum der Inneren Medizin allererst ermöglicht.
So danke ich besonders Herrn Professor Dr. Kornhuber, Frau Professor Dr. Scharrer, Herrn Professor Dr. Breddin, Herrn Dr. med. Kreuz und Herrn Dr. med. Kollmann für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.
Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern im Gerinnungslabor der Abteilung für Angiologie und der Endokrinologischen Sprechstunde am Zentrum der Kinderheilkunde für die gewährte Unterstützung.
Für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Herrn Dr. rer. nat. Ackermann.

LEBENSLAUF

Am 9.7.1951 wurde ich, Hans Jürgen Magsaam, als Sohn des Landgerichtsdirektors Günter Magsaam und der Dolmetscherin Elfriede Magsaam geb. Wöbbeking in Groß-Umstadt geboren. Nach dem Besuch der Grundschule (1958 - 1962) war ich ab 1962 Schüler am Max-Planck-Gymnasium in Groß-Umstadt. Als Stipendiat des Deutschen YFU - Komitees hielt ich mich von 1968 - 1969 in Brighton (USA) auf. Das Abitur legte ich 1970 ab.

Von 1971 - 1972 leistete ich Zivildienst bei der Evangelischen Gesamtgemeinde in Darmstadt.
Im Wintersemester 1972 nahm ich das Studium der Philosophie, Geschichte und Sozialwissenschaften an der Philipps-Universität in Marburg auf. Im Sommersemester 1973 begann ich das Studium der Humanmedizin.

Ich immatrikulierte mich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt und absolvierte von 1981 - 1982 das Praktische Jahr am Hospital zum Heiligen Geist und an der Universitätsklinik in Frankfurt. Dort legte ich auch im Mai 1982 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und erhielt anschließend die Approbation als Arzt.

Seit dieser Zeit schließe ich meine philosophisch-historische Dissertation über Thukydides und Machiavelli ab und bin als Assistent in einer kinderärztlichen Praxis tätig.

Groß-Umstadt, den 8.8.1983

Jürgen Magsaam

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Gerinnungsstörungen als Nebenwirkung der hormonellen Wachstumsbremsung"

in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Zentrum der Kinderheilkunde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. B. Kornhuber ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Groß-Umstadt, den 8.8.1983

Jürgen Wagner